



T.C.
İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

**ASEMPTOMATİK TİP II DİABETES MELLİTUSLU
HASTALARDA KORONER ARTER HASTALIĞININ
DEĞERLENDİRİLMESİNDE TRANSTORASİK
EKOKARDİYOĞRAFI İLE KORONER AKIM REZERV
ÖLÇÜMÜ**

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

Dr. Arif Oğuzhan ÇİMEN

Tez Danışmanı Öğretim Üyesi

Doç. Dr. Hüseyin OFLAZ

İSTANBUL

2009

I

Kardiyoloji Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübelerinden faydalanma imkanı bulduğum Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı saygıdeğer hocam Sayın Prof. Dr. Kâmil Adalet'e, emekli hocam Sayın Prof. Dr. Mehmet Meriç'e, Sayın Prof. Dr. Özen Güven'e, Sayın Prof. Dr. Faruk Erzengin'e, Sayın Prof. Dr. Yılmaz Nişancı'ya, Sayın Prof. Dr. Nevres Koylan'a, Sayın Prof. Dr. Sabahattin Umman'a, Sayın Prof. Dr. Taner Gören'e, Sayın Prof. Dr. Zehra Buğra'ya, Sayın Prof. Dr. Mustafa Özcan'a, Sayın Prof. Dr. Aytaç Öncül'e, Sayın Prof. Dr. Dursun Atılğan'a, Sayın Prof. Dr. Ercüment Yılmaz'a, Sayın Prof. Dr. Berrin Umman'a, Sayın Prof. Dr. Fehmi Mercanoğlu'na, Sayın Doç. Dr. Murat Sezer'e, Sayın Doç. Dr. Ahmet Kaya Bilge'ye, tezimin istatistiksel analizinde devamlı bizleri destekleyen Doç. Dr. Erdem Kaşıkçıoğlu'na ve birlikte çalıştığım görevli tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve personelimize teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince yol göstericiliğini, bilgisini ve emeğini esirgemeyen, tez çalışmamın her aşamasında yakın ilgi ve desteğini gördüğüm, her bakımdan uzmanlık eğitimimde çok büyük katkıları olan, değerli hocam Sayın Doç. Dr. Hüseyin Oflaz'a ayrıca teşekkürü bir borç ve görev bilirim.

Dr. Arif Oğuzhan ÇİMEN

II

KISALTMALAR

Ark	: Arkadařlar
AGE	: İleri glikasyon son ürünleri (Advanced Glycation End Products)
CFR	: Koroner akım rezervi (Coronary Flow Reserve)
DM	: Diabetes Mellitus
DT	: Deselerasyon zamanı (Deceleration Time)
HbA1c	: Hemoglobin A1c
İMK	: İntima-media kalınlığı
IVRT	: İzovolumetrik relaksasyon zamanı (Isovolumetric Relaxation Time)
IVS	: İnterventriküler septum (Interventricular Septum)
IVUS	: İntravasküler ultrasonografi (Intravascular Ultrasound)
KAH	: Koroner arter hastalığı
LAD	: Sol ön inen arter (Left Anterior Descending artery)
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein (Low Density Lipoprotein)
LVMI	: Sol ventrikül kütle indeksi (Left Ventricular Mass Index)
NO	: Nitrik oksid
PW	: Arka duvar (Posterior Wall)
TDI	: Doku Doppler görüntüleme (Tissue Doppler Imaging)
TTDE	: Transtorasik Doppler Ekokardiyografi
USG	: Ultrasonografi

III

İÇİNDEKİLER

Giriş.....	1
Genel Bilgiler.....	3
Gereç ve Yöntem.....	34
Bulgular.....	38
Tartışma.....	52
Özet.....	67
Kaynaklar.....	69

GİRİŞ

Aterosklerozun yol açtığı kardiyovasküler hastalıklar; dünya çapında ölüm nedenleri arasında birinci sırayı almaktadır. Sıklıkla hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara, hiperlipidemi gibi önemli risk faktörleri ile birlikte görülmektedir (1).

Diabetes mellitus, ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar açısından son derece önemli bir risk faktörüdür (2). Diabetes mellitus günümüzde koroner arter hastalığı eş değeri olarak görülmektedir (3). Diyabetik olmayan hastalarda tüm ölümlerin % 30'u ateroskleroz ile ilişkili iken, diyabetik hastalarda bu oran % 80'lere varmaktadır (4). Diabetes mellitus, tüm hasta gruplarında aterosklerozun doğal seyrini hızlandırmakta, daha yaygın aterosklerotik lezyonla birlikte daha fazla sayıda koroner damar tutulumuna neden olmaktadır (5). Kardiyak kateterizasyon yapılan diyabetik hastalarda anlamlı derecede daha ciddi proksimal ve distal koroner arter hastalığı görülmektedir (6, 7). Diyabetiklerde plak ülserasyonu ve trombozun anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur (8).

Endotel, kan ile damar yapısı arasında uzanan pasif bir yapı olmayıp aksine sentezlediği ve salgıladığı mediyatörlerle vasküler hemostazda çok önemli görevleri olan vücudun her tarafına yayılmış bir organdır. Endotel fonksiyon bozukluğu aterosklerozun gelişmesinde rol oynayan en önemli sebeplerden bir tanesidir. Koroner arter hastalığını tespit etmek için kullanılan koroner anjiyografi sadece koroner arterlerde damar lümenine doğru darlık yapan aterosklerotik lezyonları göstermektedir. Koroner anjiyografi, koroner dolaşımın fizyolojisi ve endotel fonksiyonu konusunda yeterli bilgi vermemektedir. Son yıllarda koroner arter endotel fonksiyonu ve mikrovasküler dolaşım düzeyini göstermede, transtorasik ekokardiyografi (TTE) veya invazif olarak koroner anjiyografik yöntemlerle elde edilen koroner akım rezervi (*coronary flow reserve, CFR*) ölçümleri ilgi çekici hale gelmiştir (9). Koroner damarların metabolik ihtiyaç halinde vazodilatasyona uğrayamamasının endotel fonksiyon bozukluğunun bir göstergesi olması prensibinden yararlanılan CFR ölçümleri ile hem epikardiyal koroner arterlerin, hem de mikrovasküler koroner dolaşımın durumunu güvenilir olarak tayin etmek mümkün olmaktadır (10).

Karotis arterde ultrasonografi ile intima-media kalınlığı (İMK) ölçümü de erken aterosklerotik değişikliklerin değerlendirilmesinde kullanılan invazif olmayan bir yöntemdir. İMK artışının asemptomatik aterosklerozun göstergesi ve koroner arter

hastalığı ile direkt ilişkisinin olduğu gösterilmiştir (11). Ayrıca, koroner ateroskleroz sürecinin erken evrelerinin tespitinde karotis İMK ölçümü iyi bir göstergedir (12). Karotis arterde intima-media kalınlığının artmış olması yaş, diabetes mellitus, total kolesterol ve sigara gibi kardiyovasküler risk faktörleriyle doğrudan ilişkilidir. Ayrıca karotis arter İMK, angina pectoris, miyokard infarktüsü, aort anevrizması ve periferik arter hastalığı prevalansları ile yakından ilişkilidir (13).

Amacımız, tip 2 diyabetik hastalarda iskemik semptomlar olmamasına rağmen epikardiyal koroner arter fonksiyon bozukluğunun ve mikrovasküler dolaşımdaki bozulmanın transtorasik ekokardiyografiyle koroner akım rezervi ölçümü ile tespit edilmesi ve karotis arter intima-media kalınlığının artmış olduğunun gösterilmesidir.

GENEL BİLGİLER

Diabetes mellitus:

Diabetes mellitus; insülin eksikliğinden, insülinin etkisinin bozulmasından veya her ikisinden kaynaklanan, hiperglisemi ile seyreden metabolik bir hastalıktır. Tip 1 diyabetin oluşmasında primer neden, otoimmün mekanizma veya tam olarak bilinmeyen bir şekilde beta hücrelerinin harabiyeti ile insülin eksikliğinin ağır bir şekilde ortaya çıkmasıdır. Tip 2 diyabette ise, başlangıcında sıklıkla obeziteyle ilişkili veya ilişkisiz olarak insülin direnci bulunmaktadır.

Amerikan Diyabet Birliği (ADA) 2004 yılında diyabetin tanı ve kriterlerinde değişik yaparak yeni tanımlamalar getirmiştir (14) (Tablo1).

Tablo 1. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri (ADA 2004)

	Normal	Bozulmuş Açlık glukozu (IFG)	Bozulmuş glukoz Toleransı (IGT)	Diabetes Mellitus
Açlık plazma glukozu	<100 mg/dL	100-125 mg/dL		≥126 mg/dL
Postprandiyal 2.saat plazma glukozu			140-199 mg/dL	≥200 mg/dL
				DM bulguları ile beraber herhangi bir zamanda alınan kan glukozunun ≥200 mg/dL olması

Diyabet bulguları: Poliüri, polidipsi, açıklanmayan kilo kaybı

Diyabet, kronik hiperglisemi sonucu damarlarda, kalpte, böbreklerde, sinirlerde, gözlerde kronik komplikasyonlara yol açarak bu organların fonksiyonlarında ciddi bozukluklara neden olur. Bozukluklar karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmalarının tümünü ilgilendirmektedir.

Diabetes mellitus; koroner arter hastalığı, inme ve periferik arter hastalığı için güçlü ve bağımsız bir risk faktörüdür (15). Diyabetik komplikasyonlar nedeni ile hastane yatışlarının % 75'inden daha fazlasını kardiyovasküler hastalıklar oluşturmaktadır (4).

Diyabetik hastaların % 70'i kardiyovasküler hastalıklar sonucu ölmektedir. Dünya Sağlık Örgütü, 1997 yılında dünya genelinde 143 milyon olan diyabetiklerin sayısının diyet ve yaşam tarzı faktörlerine bağlı olarak 2025 yılında iki kattan fazla artışla 300 milyona ulaşacağını tahmin etmektedir (16). Kalp hastalığı, kanser, inme gibi hastalıkların oranı düşmüş veya sabit durumda kalmış olmasına rağmen, diyabet için ölüm oranları 1980 yılından bu yana % 30 artmıştır (17). Framingham Kalp çalışmasındaki verilere dayanılarak 40 yaşından sonraki erkeklerde hayat boyu semptomatik koroner arter hastalığı ortaya çıkma riski % 49, kadınlarda ise % 32'dir (18). Yaşlanan populasyon, obezite, tip 2 diyabet ve metabolik sendrom gibi nedenlerde bu oran artacak gibi durmaktadır. Diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalığın risk oranının toplumun geneliyle karşılaştırıldığında iki ila dört kat artış gösterdiğini ortaya koymaktadır (19). Daha öncesinde miyokard infarktüsü geçirmemiş diyabetik hastaların koroner arter hastalığı riski, daha öncesinden infarktüs geçirmiş ancak diyabetik olmayan hastalar kadardır (20). Diyabetik premenopozal kadınlarda ateroskleroza karşı sağlanan korunma neredeyse tamamen ortadan kalkmaktadır. Akut miyokard infarktüsü geçiren diyabetik kadınlarda, diyabetik erkeklere kıyasla mortalite neredeyse iki katlık bir artış göstererek kötü bir prognoz sergilemektedir (21).

Diyabet prevalansı giderek artan bir hastalıktır. Ülkemizde 1997-1998 yıllarında yapılan TÜRDEP (Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması) çalışması verilerine göre, 20-80 yaş gurubu arasında diyabet sıklığı % 7.2, bozulmuş glukoz toleransı % 6.7, bilinmeyen diyabet oranı % 30 olduğu tespit edilmiştir (22). Tüm diyabetik hastaların % 80'i tip 2 diyabetik hastalardan oluşmaktadır.

Diabetes mellitus makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonları ile yaşam beklentisini azaltan, çok ciddi morbidite, mortalite ve sağlık harcamalarına neden olan bir metabolizma hastalığıdır. Diyabete bağlı ölümlerin en önemli nedeni makrovasküler komplikasyonu olan aterosklerozdur. Diyabet hastalarında hastaneye yatışların % 75'i ve mortalitenin % 80'i koroner, serebral ve periferik arterlerin aterosklerozu nedeniyle olmaktadır (23). Multiple Risk Factor Intervention (MRFT) çalışmasında 12 yıl takip edilen diyabetik hastalarda her risk faktörü için düzeltmeler yapıldıktan sonra bile koroner arter hastalığı riski diyabetik olmayanlara göre 3 kat daha fazla tespit edilmiştir (15). The Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) isimli çalışmada, diyabetik hastalarda görülen hastane içi mortalite oranının iki kat daha fazla

görüldüğü tespit edilmiştir. Aynı zamanda konjestif kalp yetersizliği ve tekrar infarktüs geçirme oranının da iki kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (6). Diyabetik hastalarda hastane içi mortalite oranının çok yüksek olması, primer olarak konjestif kalp yetersizliği insidansındaki artış ile ilgili olmakla birlikte katkıda bulunan faktörler arasında tekrar infarktüs geçirilmesi de bulunmaktadır. Diyabetik hastalarda kollateral damar oluşum kapasitesi düşük olduğundan, infarktüs sonrası prognoz daha kötüdür. Diyabetik hastalarda mikrovasküler fonksiyon bozukluğu, şiddetli diffüz koroner arter hastalığı, vazodilatasyon rezervinin az olması, az gelişmiş kollateraller nedeni ile infarktüse uğramayan miyokard bölümünde bile kan akımı azalmaktadır. Abacı ve ark.'ının çalışmasında fonksiyonel kollateral damar oluşumu belirgin bir biçimde diyabetik hastalarda daha az olduğu tespit edilmiştir (24). Miyokard infarktüsü sonrası diyabetik hastaların diyabetik olmayanlara göre daha kötü prognozunun olmasının sebepleri arasında çok sayıda damarda hastalık bulunması, tromboza yatkınlık, ani ölüme zemin hazırlayan diyabetik otonom nöropati, kollateral damarların az gelişmiş olması gibi nedenler sayılabilir. Organization to Assess Strategise for Ischemic Syndromes (OASIS) isimli çalışmada, daha önceden kardiyovasküler hastalığı olmayan diyabetik hastalardaki uzun dönem morbidite ve mortalite oranları, akut koroner sendrom nedeni ile hastaneye yatırılmış sonrasında koroner arter hastalığı olduğu tespit edilen diyabetik olmayan hastalardaki ile aynıdır (25). Diyabetik hastalardaki aterosklerozun diyabetik olmayanlara göre çok daha yoğun ve hızlı geliştiği bilinmektedir. Diyabetik hastalarda akut koroner sendroma yol açan plağın patolojik incelemesinde diyabetik olmayan hastalara göre aterom içeriğinin lipidden daha zengin, makrofaj infiltrasyonun ve koroner trombüsün daha fazla olduğu tespit edilmiştir (26). Geniş ve çok uluslu bir çalışmada 14 ülkeden 23.000 koroner arter piyesi incelenmiş; diyabetik hastalardaki sol ana koroner arter ve tutulan diğer majör koroner arterlerde daralmanın daha fazla, aterosklerotik lezyonların dağılımının daha yaygın olduğu gösterilmiştir (27).

Diabetes mellitus mikrovasküler düzeyde de bir dizi patolojiye neden olmaktadır. Koroner arter hastalığından bağımsız olarak mikrovasküler hastalık veya direkt miyokardın enerji metabolizmasındaki bozulma sonucu ortaya çıkan kalp yetersizliği tablosu diyabetik kardiyomiyopati olarak adlandırılmaktadır. Tek başına diyabet, kalp yetersizliği gelişimini erkeklerde 2.4, kadınlarda ise 5 kat artırmaktadır. Özellikle kadın hastalar diyabete bağlı iskemik olmayan kardiyomiyopati açısından risk altındadırlar

(28). Diyabetik hastalarda, iskemik olmayan kalp yetersizliği prevalansı sürekli artmaktadır; 1974 yılında % 2.9 olan prevalans, 1998 yılında % 4.7 olmuştur. Bu oranın, 2025 yılında % 5.5 olması beklenmektedir (29).

Diyabetik hastalarda kardiyomiyopati; hiperglisemi veya hiperinsülinemi nedeniyle gelişen mikroanjyopati, endotel fonksiyon bozukluğu, otonom nöropati, metabolik faktörler gibi etkenlerin etkileşiminden kaynaklanmaktadır. Framingham Kalp Çalışması'nda elde edilen epidemiyolojik veriler yaş, kan basıncı, kolesterol düzeyi, obezite ve koroner arter hastalığı öyküsüne göre ayarlandıktan sonra, diyabetin kronik kalp yetersizliği riskini 35-64 yaş arasındaki erkeklerde dört katına ve 65 yaş üstü erkeklerde iki katına çıkardığını göstermiştir. Yine aynı çalışmada diyabetin, kronik kalp yetersizliği riskini 35-64 yaş arasındaki kadınlarda sekiz kat, 65 yaş üstü kadınlarda ise dört kat yükselttiği gösterilmiştir (30). Diyabet hastalarında kalbin yapısında ve kardiyomiyositlerin ultrasütrüktüründe değişiklikler olmaktadır. Miyokard hipertrofisi, intersistiyel fibrozis ve hücre kaybı görülmektedir. Diyabette kollajenin miyokard içinde biriktiği, deneysel ve klinik olarak gösterilmiştir. Aynı şekilde ileri glikasyon ürünleri de birikerek sol ventrikül relaksasyon bozukluğuna ve buna bağlı olarak diyastolik fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadırlar. İntramiyokardiyal kollajen birikimindeki artış, kalsiyum metabolizmasındaki bozukluklar, troponin T değişiklikleri, protein Kinaz C aracılı kardiyak hipertrofi kalp yetersizliğinde önemli rolü olan faktörlerdir (31, 32).

Diabetes mellitus kalp yetersizliği gelişmesi bakımından bir risk faktörüdür. Diyabetik kardiyomiyopati genellikle ilk başta diyastolik fonksiyon bozukluğu ile kendini belli etmektedir. Diyabetin erken döneminde diyastolik fonksiyon bozukluğu Doppler ekokardiyografi ile tespit edilebilmektedir (33). Diyastolik fonksiyon bozukluğunun ilerlemesiyle sadece ventrikül sertliğinin artması ile sınırlı olmayan, aynı zamanda sol ventrikülde genişleme, sol ventrikül duvarında incelleme ve zayıf kontraksiyona neden olan kardiyomiyopatiye doğru ilerleme olmaktadır.

Selektif miyokard glukoz taşıyıcısı-4 (GLUT-4), insülin uyarısıyla glukozun hücre içine alımını düzenlemektedir. Bu taşıyıcı sistemin etkinliğinin azalması protein kinaz C gibi alternatif yolları aktive etmektedir. Protein kinaz C miyofibriler ATPaz'ı inhibe ederek diyabetik hastalarda sistolik fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır. Diyabetiklerde ayrıca sitozolik kalsiyum sarkoplazmik retikulumdaki SERCA adı verilen ATP bağımlı bir pompanın fonksiyon bozukluğundan dolayı relaksasyon bozukluğu

meydana gelmektedir. Hiperglisemi protein kinaz C üzerinden olan metabolik yolu etkileyerek TGF- β (*transforming growth factor- β*) ve CTGF (*connective tissue growth factor*) düzeylerini artırmaktadır. Bu sitokinler miyokard fibrozu ve miyosit apoptozisini artırmaktadır. İleri glikasyon son ürünleri (AGE) özgül reseptörlere etki ederek matris metalloproteinazlarını artırıp doku remodelingine katkıda bulunmaktadır.

Diabetes mellitus, miyokardın sinirsel uyarılmasını bozarak kardiyak patolojilere neden olmaktadır. Diyabetik hastalarda otonomik nöropati sinir liflerinin metabolik hasarı, nörovasküler yetersizlik, otoimmün hasar ve nörohormonal büyüme faktörlerinin azalması gibi çeşitli sebeplere bağlıdır.

Kardiyak otonomik nöropati; istirahat taşikardisi, egzersiz intoleransı, ortostatik hipotansiyon ve sessiz miyokard iskemisi şeklinde kendini göstermektedir. Diyabetik hastalarda otonomik nöropati geliştikten sonra sağkalım % 85'lerden % 44'lere kadar gerilemektedir (34). Ewing ve ark.'nın çalışmasında 5 yıllık takipte diyabetik hastalarda % 15 mortalite olmasına karşın otonomik nöropatisi olan diyabetik hastalarda mortalitenin % 53 oranında olduğu tespit edilmiştir. Bu ölümlerin % 29'u ani kardiyak ölüm şeklinde olmuştur (35). Diyabetik hastalardaki sessiz miyokard iskemisinin diyabetik kardiyonöropati sonucu olduğu düşünülmektedir. Diyabetik hastalarda klinik olarak otonomik nöropati genellikle uzun dönemde meydana gelmektedir. Fakat kardiyak otonomik nöropati formunda görülen subklinik diyabetik otonomik nöropati formu diyabetin erken döneminde ortaya çıkmaktadır (36). Diyabetik kardiyonöropatinin göğüs ağrısını engellemesi yanı sıra miyokard iskemisine ve ani kardiyak ölümlere zemin hazırladığı tespit edilmiştir (37).

Kardiyak otonomik nöropatide metil iyodür benzil guanidin (MIBG) sintigrafisi ile belirlenen kardiyak innervasyonda düzensizlikler ve parasempatik fonksiyon bozukluğu görülmektedir. Kardiyovasküler otonomik nöropatinin başlıca sorunları; kalp hızı kontrolünün bozukluğu, egzersiz intoleransı olarak ortaya çıkan anormal vasküler dinamikler, aritmi, ortostatik hipotansiyon ve sessiz miyokard iskemisidir. Diyabetik hastalardaki otonomik nöropatinin belki de en önemli klinik sonucu sessiz iskekiye yatkınlıktır. Mortalite artışından önemli bir oranda angina pektorisin algılanmasındaki bozulmanın sorumlu olduğu düşünülmektedir. Sessiz miyokard iskemisi akut koroner olayların tedavisini geciktirmektedir. Bu durum tedavinin izlenmesini veya koroner girişim sonrası tekrar stenoz oluşup oluşmadığını belirlemeyi güçleştirmektedir. Akut

miyokard infarktüsünde konfüzyon, dispne, bulantı, kusma, yorgunluk gibi atipik semptomlar ile diyabetik olmayan hastalarda % 6-15 oranında görülmekte iken diyabetik hastalarda bu oran % 32-42 oranında görülmektedir. Framingham Kalp Çalışması'nda diyabetik hastalarda görülen miyokard infarktüslerinin büyük kısmı sessiz ve tespit edilemeyen tipte olmuştur (38).

Her ne kadar diyabetik olmayan hastalarda da sessiz iskemi görülebilse de, koşu bandı egzersiz testi, ambulator Holter monitörizasyonu ya da egzersiz talyum sintigrafisi gibi çeşitli çalışmalar sessiz iskeminin diyabetiklerde çok daha sık olduğunu göstermiştir (39, 40, 41). Sessiz miyokard iskemisinin prevalansı diyabetik olmayan popülasyonda sadece % 1-4 iken, diyabetik popülasyonda % 10-20 düzeyine ulaşmaktadır. The Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD) isimli çalışmada farmakolojik stres ile tek foton emisyonlu bilgisayar tomografisi (SPECT) görüntülemelerinde diyabetik hastaların % 22'sinde sessiz iskemi tespit edilmiştir (42). Janand-Delenne ve ark.'ı diyabetik hastalarda egzersiz testi ve talyum miyokard sintigrafisi yöntemleriyle sessiz miyokard iskemi prevalansını % 15.7 olarak tespit etmişlerdir. Egzersiz testinin pozitif öngörü değeri % 90 iken talyum miyokard sintigrafisinin pozitif öngörü değeri % 63 olarak saptanmıştır (43). Sessiz miyokard infarktüsüne bağlı olarak ölen diyabetik hastalarda yapılan otopsilerde intrakardiyak sempatik ve parasempatik liflerde tipik diyabetik nöropatik değişikliklerin olduğu tespit edilmiştir (44). Kardiyak otonomik nöropatinin en erken belirtisi sempatik innervasyonu rakipsiz bırakan vagus yetersizliğidir. Parasempatik sistemin yetersizliği, diyabetli hastalarda dinlenme kalp hızının, diyabetli olmayanlara göre daha yüksek ve gün içindeki kalp hızı değişkenliğinin daha az olmasına yol açmaktadır. Otonomik sinir sistemi, endotel hücre fonksiyonundan bağımsız olarak koroner kan akımı regülasyonunu etkilemektedir. Sempatik sinir sistemi fonksiyon bozukluğu olan diyabetik hastalarda koroner rezistans damarlarının genişlemesinde azalma olduğu görülmektedir. Koroner akım rezervi, kardiyovasküler otonomik nöropati olan diyabetik bireylerde normalin altında bulunmuştur. Kardiyovasküler otonomik nöropati, koroner akım rezervini bozarak iskemik ataklara sebep olmaktadır. Henüz diyabet gelişmeden bile erken dönemde insülin direnci koroner vazomotor bozukluğa neden olmaktadır. İnsülin direnci ölümcül aritmilere de neden olabilmektedir. Potasyum kanal proteinlerinin transkripsiyon ve hücre

yüzeyinde yayılımında insülinin rolü vardır. Diyabetik hastalarda potasyum kanallarından hücre dışına potasyum akımında azalma nedeni ile repolarizasyon gecikmesi mevcuttur.

Sorbitol ve miyoinozitol metabolizmasındaki hiperglisemiye bağlı oluşan değişiklikler, diyabetik komplikasyonların gelişiminde önemlidir. Glukoz normal miktarlarda iken aldoz redüktaz enzimi tarafından bir substrat olarak seçilmemektedir. Hiperglisemi durumunda ise glukoz, aldoz redüktaz enzimi yoluyla sorbitole dönüşmektedir. Sorbitol, sorbitol dehidrogenaz enzimi aracılığıyla fruktoza dönüştürülmektedir. Hiperglisemide aldoz redüktazın mevcut olduğu dokularda (retina, böbrek papillası, Schwann hücreleri, aort, lens) aldoz redüktaz aktivitesi artarken, sorbitol dehidrogenaz enzim aktivitesi azalmaktadır. Sorbitolün dokularda fazla olması suyun çekilmesine, böylece hücre ödemeine neden olmaktadır. Bu yolağın aktivitesi; lenste lens fibrillerinin şişmesine ve sonuçta parçalanmasına, proteinlerin presipitasyonu ile katarakt oluşmasına neden olmaktadır. Aynı şekilde retinopati, nefropati ve aort hastalığının oluşmasında da önemli rol oynamaktadır. Miyoinozitol, glukozdan sentez edilen bir bileşiktir. Glukoz ve miyoinsitolün kimyasal yapısı birbirine benzemektedir. Benzerlik nedeniyle glukoz ortamda fazla miktarda bulunduğunda miyoinozitol taşıyıcılarıyla yarışmaya girerek hücrelerde miyoinozitol eksikliği yapmaktadır. Miyoinozitolün eksikliği Na/K ATPaz aktivitesinde azalmaya yol açmaktadır. Azalmış Na/K ATPaz aktivitesi intraselüler sodyum birikimine ve sonuçta miyelinli sinir liflerinde, Ranvier nodlarında ödeme, nodal depolarizasyona, sinir iletiminin blokajına ve dolayısıyla iletim hızının azalmasına yol açmaktadır.

Kollajen gibi uzun ömürlü proteinler enzimatik olmayan glikolizasyona uğramaktadır. Glikolizasyona uğramış kollajenin, ateroskleroza kolaylaştırmasıyla ilgili potansiyel mekanizmalardan biri; lipoproteinleri ekstraselüler makrikste tutup, onları oksidatif modifikasyona daha meyilli hale getirmesidir. Kollajen saf haline göre trombositlerin agregasyonunu daha fazla uyarıp, aterosklerotik işlevin daha ileriki safhalarını kolaylaştırmaktadır. Hiperglisemi indüklediği heparinaz yapımı ve bunu takip eden heparan sülfatın parçalanmasını takiben endotel hasarına katkıda bulunmaktadır.

Diyabet ve endotel:

Ateroskleroz patogenezindeki en önemli olay endotel fonksiyon bozukluğuna neden olan endotel hasarıdır. Diyabetteki endotel fonksiyon bozukluğu, aterosklerotik süreci başlatan, ilerleten ve kritik olayların oluşumu ile sonuçlanan önemli olaylara neden olmaktadır.

Endotel katmanı eskiden düşünüldüğü gibi kan damarlarının içini kaplayan, dokularla kan arasında bulunan pasif yarı geçirgen bir hücre tabakası değildir. Tersine sentezlediği ve salgıladığı mediyatörler ile vasküler homeostazda çok önemli rol oynayan, vücudun her tarafına yayılmış, pek çok yaşamsal faaliyeti yöneten bir organdır. Diyabette görülen hızlanmış aterosklerozdan sorumlu önemli mekanizmalardan biriside arter duvarlarındaki glukoz ile proteinler ya da lipoproteinler arasındaki enzimatik olmayan reaksiyonlar sonucu ileri glikasyon son ürünleri (AGE) oluşmasıdır. AGE'ler bir çeşit heterojen monosakkarid ve protein bileşikleridir. AGE proteini oluşuktan sonra stabildir. AGE'lerin oluşumu için başlıca faktör ise dokudaki redoks potansiyelidir. Diyabetik hastalar gibi lokal redoks potansiyelin oksidan strese doğru yöneldiği durumlarda AGE oluşumunda önemli bir artış meydana gelmektedir. AGE'ler normal kollajen içinde molekülün N-terminal ve C-terminal uçlarında sadece iki farklı bölgede meydana gelen normal çapraz bağların aksine kollajen molekülü boyunca çapraz bağlar oluşturabilmektedir. Kollajendeki çapraz bağlar, dokuların mekanik özelliklerinin değişiminde önemli rol oynamaktadır. Vasküler rijidite artışına, sol ventrikül uyumunda azalmaya neden olmaktadır. AGE'ler sinyal ileti yolunu değiştirerek nitrik oksidi direkt olarak inhibe etmektedir. AGE'leri inhibe eden aminoguanidin kullanıldığında endotel bağımlı relaksasyonun düzeldiği izlenmiştir. Glikolizasyona uğramış intraselüler ve ekstraselüler proteinlerin fonksiyonları değişmektedir. Glikolizasyona uğramış albümin, doğal albümine göre ufak kan damarları tarafından daha kolaylıkla alınmaktadır. Fibrin glikolize olduğunda plazmin tarafından parçalanmaya daha dayanıklı hale gelmektedir. Kollajenaz enziminin glikolizasyonu ile kollajenin parçalanması bozulmaktadır. Kollajen dokuda birikerek tahribat meydana getirmektedir.

KontROLSÜZ hiperglisemi, diyabetik vasküler komplikasyonların gelişiminde başlıca risk faktörüdür. Hipergliseminin hedeflediği ilk hücreler endotel hücreleridir. Önemli bir endotelial hücre komponenti olan heparan sülfat proteoglikanlar (HSP), endotel

hücrelerinde sentezlenmektedir. HSP'ler plazma membranına ve ekstraselüler matriks içine yerleşmektedir. Ekstraselüler matrikste HSP'ler fibronektin, laminin, kollajen ve büyüme faktörleriyle etkileşip vasküler devamlılığı sağlamaktadır. Hipergliseminin indüklediği heparanaz yapımı nedeniyle heparan sülfatın parçalanması endotel hasarına katkıda bulunmaktadır. HSP'lerin parçalanması, vasküler devamlılıkta azalmaya ve büyüme faktör aktivitesinde değişikliklere yol açmaktadır. Hiperglisemide glukoz metabolizmasının % 30'u poliyol yoluna sapmaktadır. Poliyol yolundaki hız kısıtlayıcı enzim olan aldoz redüktazın aktivitesi artmaktadır. Aldoz redüktaz adlı enzim aktif iken nikotin adenin dinükleotid fosfat (NADPH) kullanmaktadır. Hiperglisemi ile aldoz redüktazın aktivitesi arttığından dolayı endotel hücrelerindeki NADPH depoları boşalmaktadır. Glutasyon redüktaz, nitrik oksid sentaz gibi NADPH gerektiren diğer enzimlerin aktiviteleri kısıtlanmaktadır. Yüksek glukoz konsantrasyonlarına maruz kalan hücrelerde serbest radikaller artmaktadır. Damar düz kaslarında relaksasyon azalıp kontraksiyon artmaktadır.

Glukoz, endotel hücrelerinde GLUT-1 yoluyla insülininden bağımsız olarak hücre membranını serbestçe geçebilmektedir. İntraselüler hiperglisemi, mitokondriyal düzeyde endotel hücrelerinde süperoksid aşırı yapımını indüklemektedir. Glikoliz yoluyla glukozun hızlanmış akışı mitokondriyaları yükleyerek aşırı serbest oksijen radikallerinin yapımına neden olmaktadır. Serbest oksijen radikallerinin sinyal iletiminde fizyolojik rollerinin bulunmasına rağmen yüksek glukoz maruz kalan endotel hücrelerinde serbest oksijen radikallerinin sürekli yapımı devam etmektedir.

Endotelde NO üretimine insülinin belirgin etkisi vardır. İnsülin sinyalindeki bozulma NO üretiminde azalma ile sonlanmaktadır. Hiperglisemi endotelial nitrik oksid sentezden nitrik oksid (NO) üretimini azaltmakta ve reaktif oksijen türleri yoluyla degradasyonunu hızlandırmaktadır. Hiperglisemi oksidatif stresin enzimatik olan (protein kinaz C ve NADPH oksidazlar) ve enzimatik olmayan (AGE) mekanizmaları yoluyla endotel hücrelerinde reaktif oksijen türlerinin üretimini tetiklemektedir. Hiperglisemi reaktif nitrojen ve oksijen ürünlerinin oluşumunu artırarak oksidatif miyokard hasarına neden olmaktadır. Kalp serbest radikal temizleyicilerden yoksun olduğundan dolayı oksidatif strese duyarlıdır. Oksidatif stres anormal gen ekspresyonu ve sinyal ileti yollarında değişikliklere neden olarak programlanmış hücre ölümüyle sonlanacak bir dizi olaylar serisini başlatmaktadır.

Diyabette hiperglisemi ve artan serbest yağ asitleri diaçilgliserol metabolitinin hücre içi konsantrasyonları artırmaktadır. Bu metabolit protein kinaz C diye bilinen enzim ailesinin aktivatörüdür. Protein kinaz C'nin aktivasyonu nitrik oksid sentazın ekspresyonunu inhibe etmektedir. Aynı zamanda sitokinin tetiklediği doku faktörü geni ekspresyonunu, insan endotel hücrelerinde prokoagülan aktiviteyi, proinflamatuvar sitokinlerin üretimini, damar duvarı hücrelerinin proliferasyonunu artırmaktadır.

Diyabetik hastalarda dimetil arginin dimetil amino hidrolaz enziminin aktivitesindeki azalmaya bağlı olarak NO sentazın endojen yarışmacı bir inhibitörü olan asimetrik dimetil arginin (ADMA) yükselmektedir. Endotelyal NO yolunun bozulması, diyabetik hastalardaki endotel fonksiyon bozukluğuna sebep olan en önemli mekanizmalardan bir tanesidir. Coronary Artery Determination Investigating the Influence of ADMA Concentration (CARDIAC) isimli çalışmada 131 koroner kalp hastasının ve 131 sağlıklı bireyin plazma ADMA düzeylerine bakılmıştır. ADMA düzeyleri kontrol gurubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. ADMA düzeyinin koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (45).

Diyabet ayrıca endotel hücrelerinin damar düz kas hücrelerinde kollajen üretimini azaltan sitokinleri üretmesine ve endotel hücrelerinin matriks proteinazlar ve doku faktörü üretimini artırarak plak oluşumunu hızlandırmaktadır. Bu değişiklikler plak rüptürü ve tromboz oluşumunun olasılık ve şiddet derecesini artırarak aterosklerotik plağın fibröz kapsülünün stabilitesini zayıflatmaktadır. Diyabetik olmayanlara göre diyabetik hastalarda ilerlemiş aterosklerotik lezyonlarda daha az sayıda damar düz kas hücresi bulunmaktadır. Aynı zamanda fibröz başlığın esnekliğini azaltarak rüptür ve lümen içi tromboz riskini artırmaktadır.

Koroner kan akımı:

Vücudun herhangi bir organına giden kan akımının miktarı arteriyel-venöz basınç farkı ve organdaki vasküler direnç ile belirlenmektedir. Kan akımı dağılımdaki değişikliklerinin çoğu organın vasküler direncindeki değişimler ile belirlenmektedir. Vasküler direnci belirleyen majör mekanizmalar damar çapındaki değişim ve yeni vasküler kanalların açılmasıdır. Vasküler direncin çoğu küçük arter ve arteriyoller seviyesinde belirlenmektedir.

Miyokardiyal kanlanma aort kapağının hemen üzerindeki valsalva sinüslerinden çıkan sağ ve sol koroner arterler ve bunların dalları tarafından sağlanmaktadır. Bu sistem ile kardiyak debinin yaklaşık % 3-5'i miyokarda taşınmaktadır. Vücuttaki diğer organlara giden kan miktarı her 100 gram doku için 7 mililitre/dakika iken bu oran kalp kası için 60-80 mililitre/dakikadır. Koroner kan dolaşımı diğer organların aksine diyastolde maksimal seviyeye ulaşmaktadır. Kalbin oksijen kullanımı diğer organlara göre farklıdır. Diğer dokularda kapiller seviyede arteriyel oksijenin % 25'i kullanılırken miyokardın kullanım oranı % 70'e kadar yükselebilmektedir. Miyokard istirahat halinde bile koroner arterlerden oksijeni yüksek seviyede almaktadır. Bu yüzden miyokardın oksijen ihtiyacının artması halinde oksijen ihtiyacını karşılamanın tek yolu koroner kan akımını artırarak olmaktadır. Koroner dolaşımda kollateral gelişimi diğer organlara nazaran son derece azdır. Koroner arterlerden herhangi birinin tam tıkanması infarktüs ile sonuçlanmaktadır.

Koroner kan akımı diğer hidrodinamik sistemlerde olduğu gibi fiziksel kurallara bağlı olarak damar yatağının direnci ve kan basıncıyla direkt olarak ilişkilidir. Ancak kalp dinamik bir organ olduğundan koroner damar direncinin kalp siklusunun farklı evrelerinde değişmesi nedeni ile statik bir kan akımından bahsedilemez.

Koroner arter direnci başlıca aşağıdaki komponentlerden oluşmaktadır.

a-)Visköz direnç:

Kalp diyastolde ve tamamen relaksasyon halinde iken koroner damar yatağının gösterdiği statik dirençtir. Tamamen hidrodinamik kurallara bağlı olarak mevcut damar yatak ağının uzunluğu ve damar çapları tarafından belirlenmektedir.

b-) Otoregülatör direnç:

Total koroner direncin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Visköz direncin yaklaşık 4-5 misli kadardır. Damar duvarındaki düz kasların tonik kasılmasıyla ortaya çıktığı düşünülmektedir. Metabolik, nörohumoral ve miyojenik faktörlerden etkilenmektedir.

c-) Baskısal direnç:

Kalp döngüsü sırasında intramiyokardiyal basıncın koroner arter ve arteriyoller üzerinde yaptığı bası nedeni ile ortaya çıkan dirençtir. Miyokardın endokardiyal kısmında yaklaşık 20-40 mmHg, epikardiyal kısmında ise 100 mmHg civarında sistolik basınç gradiyenti vardır. Bu nedenle sistol sırasında özellikle miyokardın iç kısımları yüksek direnç nedeni ile hemen hemen hiç perfüze olmamaktadır. Normal bir koroner dolaşımında baskısal direnç nedeni ile koroner akımın % 80'i diyastol sırasında olmaktadır. Miyokard içine penetre olmuş olan damarlar kompresyona uğramaktadırlar. Aynı zamanda koroner damarların kıvrılma hareketi yapmasıyla oluşan sıyrılma (*shear*) stresinin artışı ile de koroner kan akımı engellenmiş olmaktadır.

Koroner kan akımını belirleyen iki parametreden biri olan koroner arter direncinin yukarıda belirtilen komponentleri nedeniyle miyokard beslenmesinde bir paradoks ortaya çıkmaktadır. Bütün hidrodinamik sistemlerde basıncın yükselmesi akımı artırırken kalpte basıncın yükselmesi dolaylı olarak koroner direnci yükselteceğinden bir seviyeden sonra akımı azaltmaktadır.

Koroner kan akımının regülasyonu:

Koroner kan akımının önemli bir kısmını oluşturan otoregülatör direncin metabolik, nörohumoral ve miyojenik değişikliklerle sağlanan regülasyonu çok önemli bir yer tutmaktadır. Koroner vasküler yatağa olan kan akımı, antegrad gelen kanın basıncına ve bu yatağın oluşturduğu dirence bağlıdır. Koroner vasküler direnç çeşitli kontrol mekanizmaları tarafından düzenlenmektedir.

a-) Metabolik regülasyon:

Koroner kan akımı miyokardiyal oksijen tüketimi ile yakından ilişkilidir. Miyokardiyal oksijen dengesindeki ufak değişiklikler koroner vasküler dirençte ani ve büyük değişikliklere yol açmaktadır. Hipoksiye olan vazodilatör yanıt, direkt pO_2 etkisinden ziyade metabolit adenosin aracılığı ile olmaktadır. Güçlü vazodilatör özelliği olan adenosin koroner direncin metabolik kontrolünde majör rol oynamaktadır.

b-) Endotelial regülasyon:

Endotel katmanı eskiden düşünüldüğü gibi kan damarlarının içini kaplayan, dokularla kan arasında bulunan pasif yarı geçirgen bir hücre tabakası değil, tersine sentezlediği ve salgıladığı mediyatörlerle vasküler homeostazda çok önemli rol oynayan, vücudun her tarafına yayılmış, pek çok yaşamsal faaliyeti yöneten bir organdır. Vücut ile kan arasındaki kritik stratejik yeri işgal eden ve birçok düzenleyici rolü üstlenen endokrin, parakrin, otokrin fonksiyonları olan bir organdır. Endotel hücreleri gevşetici ve kasıcı faktörler oluşturarak hemen altındaki damar düz kas hücrelerinin tonusunu ayarlamaktadır. Birçok kalp damar hastalığı endotel hücre yapısı ve fonksiyonundaki fizyopatolojik değişikliklerle birliktedir. Endotel fizyolojik ve patolojik fonksiyonlara ek olarak selektif permeabilite bariyeri, su ve suda eriyen maddelerin kapiller transportu, plazma lipidlerinin düzenlenmesi, iltihabi ve immün yanıtlar, anjiyogenez, kanın akıcılığını devam ettirmek ve her değişen hemodinamik, hormonal duruma bağlı olarak kan damarlarının çapını ayarlayarak kardiyovasküler hemostaza katkıda bulunmaktadır. Endotel hücreleri, fonksiyonlarını başlıca çevresindeki değişiklikleri algılayarak ve kendisinin yaptığı endotelden kaynaklanan faktörler, küçük moleküller ve proteinler gibi biyolojik aktif maddelerin bu uyarılara yanıt vermesiyle başarmaktadırlar. Endotel kaynaklı çeşitli vazoaktif humoral maddeler ile antirombotik-trombotik, vazodilatör-vazokonstriktör, büyüme inhibitörleri-büyüme uyarıcıları, antiinflamatuvar-inflamatuvar olaylar arasında fizyopatolojik denge mevcuttur. Hipertansiyon, hiperkolesterolemi,

diabetes mellitus ve sigara gibi risk faktörleri oluşturdıkları oksidatif stres yolu ile endotel fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır.

NO endotele bağımlı relaksasyonun temelini oluşturmaktadır. NO, siklik GMP (cGMP) aracılığı ile hücre içi serbest kalsiyumu azaltarak vazodilatasyona neden olmaktadır. Nitrik oksid asetil kolin, AMP, ADP, ATP, Substans P, histamin, bradikinin ve serotonin gibi birçok vasküler cevabın önemli düzenleyicisidir. Artmış akımla oluşan sıyrılma stresine cevap olarak endotelden NO salınması olmaktadır. NO endotel hücresinde sentezlendikten sonra damar düz kas hücrelerine difüzyon yolu ile girmektedir. Sitozolik enzimlerden guanilat siklazı uyarmaktadır. Siklik 3'-5' guanozin monofosfat (cGMP) miktarı artmaktadır. Vasküler düz kas hücrelerinde relaksasyon meydana gelmektedir. Endotel hücresi NO'yu damar lümenine de salgılamaktadır. Böylece NO trombositlerin ve lökositlerin endotel üzerine adezyonunu inhibe etmektedir. Çeşitli nörohumoral mediyatörler spesifik endotel reseptörleri üzerinden NO salınımını uyarmaktadırlar. NO salınımını uyaran endojen maddeler; dolaşımdaki hormonlar (katekolaminler, vazopressin), damar duvarındaki otokoidler (bradikinin, histamin), trombositler tarafından salgılanan mediyatörler (serotonin, ADP), koagülasyon sırasında oluşan trombindir. Bu maddeler kendilerine özgü reseptörler ile endotel hücrelerinde çeşitli sinyal iletim yollarını aktive ederek NO salınımını sağlamaktadırlar.

Endotel, prostosiklin oluşturarak vazodilatasyona ve trombosit adezyonunun inhibisyonuna neden olmaktadır. Prostaglandinlerden tromboksan A₂ vazokonstriksiyon yaparken, prostasiklin vazodilatasyon yapmaktadır.

Endotel aynı zamanda bilinen en potent endojen vazokonstriktör olan endotelin salgılamaktadır. Endotelin sentezi için gerekli olan gen ekspresyonu trombin, adrenalin, anjiyotensin 2, sitokinler ve büyüme faktörleri ile artırılmaktadır. Endotelinin 3 alt gurubu vardır. ET-1 21 amino asitli bir peptid olup büyük kısmı damar duvarına doğru salınmaktadır. Endotelin-2 ve endotelin-3'ün damar açısından büyük bir önemi yoktur. Endotelin-1 büyük kısmı damar duvarına doğru salındığından dolayı plazma doku seviyelerini tam olarak yansıtmamaktadır. Endotelin-1'in daha ziyade bir parakrin hormon olduğu gösterilmiş olup plazma endotelin-1 düzeyinin ölçümünün sağlıklı bir yöntem olmadığı bilinmektedir. Diyabetik hastalarda makrovasküler komplikasyonların gelişmesinde endotelin-1'in rol alabileceği düşünülmektedir (46).

Kısacası; vasküler endotelden salgılanan vazodilatasyon yapan NO, prostasiklin, endotel kaynaklı hiperpolarize edici faktör (EDHF), vazokonstriksiyon yapan endotelin-1 endotelyal kontrolde merkezi konumdadır.

Asetilkolin tarafından oluşturulan vazodilatasyonda sağlam endotel şarttır. Hasarlı endotelde asetilkolinin oluşturduğu yanıt vazokonstriksiyon şeklinde olmaktadır. Asetilkolinin aterosklerotik koroner arterdeki vazokonstriktör etkisinin sebebi hasarlı endotelden NO üretim ve salınımindaki eksikliklerdir. Endotel fonksiyon bozukluğunda asetilkolin paradoks etkiyle vazokonstriksiyon yapmaktadır.

Endotelyal fonksiyon bozukluğu koroner kan akımında bozukluklara ve miyokardiyal iskemiye yol açarken aynı zamanda aterosklerozun gelişiminde, tromboz ve inflamasyonda merkezi rol oynamaktadır. Endotele bağımlı vazodilatasyon sadece iletili arterler için değil ayrıca rezistif damarlarda da direncin kontrolünde önemli bir kontrol mekanizmasıdır. İstirahat halindeki vasküler direncin en önemli belirleyicisi bazal şartlarda sürekli nitrik oksid salınımdır. Rezistif damarlardaki endotel fonksiyon bozukluğu derecesi ile koroner kan akımındaki yetersizlik arasında kuvvetli ilişki mevcuttur. NO koroner rezistif damarlar üzerine etkilidir ve egzersiz esnasında akım sınırlandırıcı koroner darlığının distalindeki miyokardın perfüzyonunun korunmasında rol oynamaktadır.

Endotel tabakası trombosit fonksiyonunu, plazma koagülasyonunu ve fibrinolizi etkilemektedir. Endotel antitrombotik yüzey oluşturarak trombositlerin adezyonunu ve pıhtılaşmayı önlemektir. Negatif yüklü proteoglikan tabaka ile trombosit agregasyonunun inhibisyonu plazma koagülasyon inhibisyonuna bağlıdır. Eğer endotelde hasar oluşturan bir olay olursa endotel hücrelerinin koagülasyondan koruyucu etkileri azalmaktadır. Protrombotik bir yüzeye dönüşür. Koroner arter hastalığı olmayan hastalarda bile ateroskleroz risk faktörleri olan dislipidemi, hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara içme, menapoz, yaş endotel fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir. Bu hastalarda endotel aracılı vazodilatasyonun bozulduğu görülmüştür (47). NO seviyesindeki azalma hassas plağın aktivasyonuna ve akut koroner sendrom oluşumuna yol açmaktadır.

c-) Otoregülasyon:

Miyokardiyal perfüzyonun basınçdaki değişikliklere rağmen sabit tutulması otoregülasyon olarak adlandırılmaktadır. Herhangi bir arteriyel yatakta perfüzyon basıncındaki ani değişikliklerin kan akımında değişikliklere yol açması sadece geçici

olup, akım eski seviyesine kısa zaman içerisinde dönmektedir. Darlığın distalindeki basınç düşüşü rezistif damarlardaki vazodilatasyon ile kompanse edilmektedir. Otoregülasyonu sağlayan endotel kaynaklı nitrik oksittir.

d-) Miyojenik kontrol:

Arteriyoler düz kas hücreleri intralüminal basınç artışına kontraksiyon ile yanıt vermektedir. Miyojenik mekanizma 100 µm'den küçük arteriyollerde özellikle önemli iken daha büyük arterlerde otoregülasyon devreye girmektedir. Miyojenik kontrol subepikardiyal arteriyollerde subendokardiyal arteriyollerden daha önemlidir.

e-) Nörojenik kontrol:

Koroner arterler adrenerjik ve parasempatik sinirlerce zengin olarak innerve edilmiş olup aktivasyonu koroner vazomotor tonus üzerine önemli etkiler oluşturmaktadır. Koroner damarlarda katekolaminlerden norepinefrin ve epinefrin direkt etkiyle vazokonstriksiyon, inotropi ve kronotropiyi artırarak indirekt etkiyle vazodilatasyon yapmaktadır.

Endotel fonksiyon bozukluğunun değerlendirilmesi:

Endotel fonksiyon bozukluğunun değerlendirilmesinde invazif veya invazif olmayan yöntemler uygulanmaktadır. Son 25 yıl içerisinde, vasküler endotelyumun otokrin, parakrin ve endokrin bir organ olduğu ve vasküler hemostaz için gerekli olduğu anlaşılmıştır. Bu süre zarfında yapılan çalışmalarda endotel fonksiyonunun bozulmasının aterosklerozun, aterosklerotik plakların ve aterosklerotik plak komplikasyonlarının gelişmesinde sorumlu etken olduğu anlaşılmıştır. Endotel fonksiyon bozukluğu, vazodilatör maddelerin azalması ile karakterize olup; en belirgin özelliği NO azalmasıdır. Endotel fonksiyon bozukluğu proinflatuar, proliferatif ve prokoagulan ortam yapmaktadır. Endotel fonksiyon bozukluğu ve ateroskleroz arasındaki bu ilişki düşünüldüğünde, endotel fonksiyon bozukluğu varlığı istenmeyen kardiyovasküler olayların öngörücüsü olmaktadır.

Endotel fonksiyonu değerlendirilmesinde invazif yöntemlerde en çok kullanılan ajan sağlam endotelde vazodilatasyon, damar düz kas hücrelerinde vazokonstriksiyon yapan asetilkolindir. Sağlıklı endoteli olan damarlarda vazodilatasyon hâkim gelmektedir. Endotel fonksiyon bozukluğunda ise bu düz kas hücrelerine vazokonstriksiyon olmaktadır. Ludmer ve ark.'ı hafif derecede koroner arter hastalığı olanlarda bu testi yaparak ileri derecede koroner arter hastalığı olanlarla benzer sonuçları almışlardır (48). Endotel fonksiyonu asetilkolin ve adenozinin intrakoroner infüzyonu esnasında intrakoroner Doppler akım hızı ölçülerek değerlendirilmesi de başka bir invazif tanı yöntemidir (49).

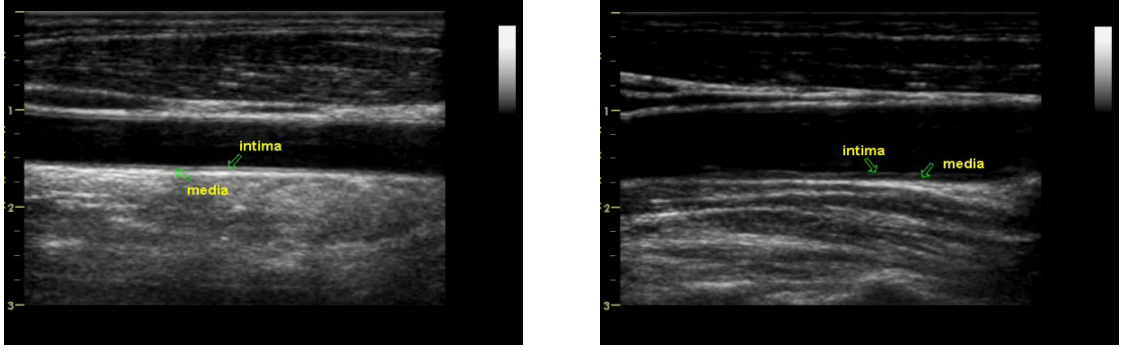
Günümüzde endotel fonksiyon bozukluğunu değerlendirmek için invazif olmayan tanı yöntemleri daha çok kullanılmaktadır. Bunlardan bir tanesi reaktif hiperemide brakial arter çapının ultrasonografik olarak ölçülmesi yöntemidir. Kısa süreli oklüzyona uğrayan damarda oklüzyonun çözülmesi ile birlikte kan akımı artmaktadır. Adenozin total oklüzyon, hipoksi ve artmış metabolik ihtiyacı izleyerek kan akımının artışında mediyatör olarak rol oynamaktadır. Akımın sağlanmasına bağlı olarak artan sıyrılma stresi sonrası artan NO, vazodilatasyon süresini uzatarak reaktif hipereminin geç fazından sorumlu olan mediyatördür. Endotel fonksiyon bozukluğunun invazif olmayan tanı yöntemlerinden bir tanesi de karotis intima-media kalınlığının ölçülmesidir. Bir diğeri ise vazodilatör ilaç verilerek epikardiyal koroner arterde koroner akım rezervinin Doppler

ekokardiyografi ile ölçülmesidir (50). Endotel fonksiyon bozukluğu sadece epikardiyal koroner arterleri değil aynı zamanda koroner mikrovasküler yatağında tutmaktadır. Endotel fonksiyon bozukluğunun varlığı klinik sendrom olarak kabul edilebilir ve kardiyovasküler olayların öngörücüsüdür (51). Hem fiziksel egzersiz, hem de mental stres sırasında oluşan artmış miyokardiyal kan ihtiyacı, epikardiyal koroner damarlardaki endotel bağımlı vazodilatasyon ile sağlanmaktadır. Alexanderson ve ark.'ı asemptomatik tip 2 diyabetik hastalarda dinlenme, soğuk basınç testi, dipiridamol kullanılarak 3 fazlı stres testi uygulamışlardır. Görüntüleme metodu olarak pozitron emisyon sintigrafisi kullanılmıştır. Miyokardiyal kan akımı ve endotel bağımlı vazodilatasyon indeksi tip 2 diyabetik hastalarda kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (52).

Karotis arter intima – media kalınlığı (İMK) ölçümü:

Karotis arterde İMK ölçümü erken aterosklerotik değişikliklerin değerlendirilmesinde kullanılan invazif olmayan bir tanı yöntemidir. Kardiyovasküler hastalığın ilk bulguları genellikle hastalık ilerlediğinde ortaya çıkmaktadır. Yalnız arteriyel duvar değişiklikleri klinik olarak sessiz uzun bir dönemde gelişip yaygın intimal kalınlaşmayla başlamaktadır. B-mode ultrasonografi ile birlikte erken dönem değişiklikler ve damar duvarının çeşitli katmanlarını görüntülenebilmektedir (Şekil 1). İntima ve medianın toplam kalınlığının ölçümü en sık kullanılan yöntemdir. Karotis arterleri yüzeyel yerleşimleri nedeniyle, görüntülemenin kolay olması, büyüklükleri ve hareketsiz olmaları nedeniyle en sık kullanılan damarlardır.

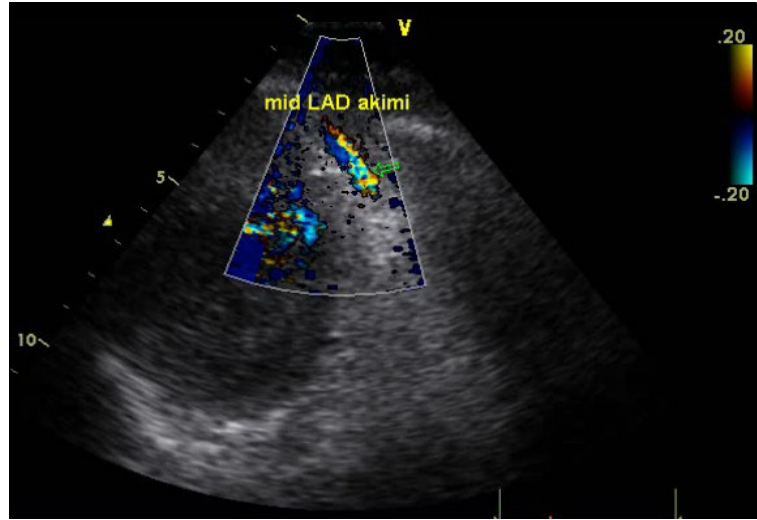
Toplumda İMK'nın ortalama değeri 0.4-1.0 mm arasında değişmektedir. Senelik 0.01-0.03 mm'lik artma olmaktadır (53). Artmış karotis arter İMK yaşı, diabetes mellitus, total kolesterol, sigara gibi kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkilidir. Ayrıca karotis arter İMK, angina pectoris, miyokard infarktüsü, aort anevrizması ve periferik arter hastalığı prevalansları ile yakından ilişkilidir. İMK ≥ 1 mm olması gelecekteki miyokard infarktüsü ve inme riskindeki artışla ilişkilidir (54, 55). Koroner anjiyografide koroner aterosklerozun erken evrelerinde intimal kalınlaşma ile birlikte kompensatuvar genişlemenin olması nedeniyle aterosklerotik değişiklikler görülmemektedir. Koroner aterosklerozun erken evrelerinin tespitinde karotis İMK ölçümünün iyi bir gösterge olduğu vurgulanmıştır (12). Diyabetik hastalarda belirgin olarak İMK kalınlığının artmış olduğu saptanmıştır (56). Diyabet hastalığının iyi kontrol altına alınmasıyla da İMK'nın azaldığı tespit edilmiştir. Guo ve ark.'nın çalışmasında bir gruba yoğun insülin tedavisi, diğer gruba ise geleneksel insülin tedavisi verilmiştir. Yoğun insülin tedavisi verilen grupta hemoglobin A1c, total kolesterol, LDL düzeyleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Yoğun insülin tedavisi alan grupta karotis intima-media kalınlığı 0.88 ± 0.26 mm; geleneksel insülin tedavisi alan grupta ise 0.96 ± 0.22 mm saptanmıştır ($p < 0.01$). Diyabetik hastalarda tedavinin daha iyi regüle edilmesiyle İMK kalınlığının azaldığı görülmüştür (57). American Heart Association (AHA), 45 yaşından sonra koroner kalp hastalığı riskinin değerlendirilmesinde karotis arter İMK ölçümünü önermektedir (58).



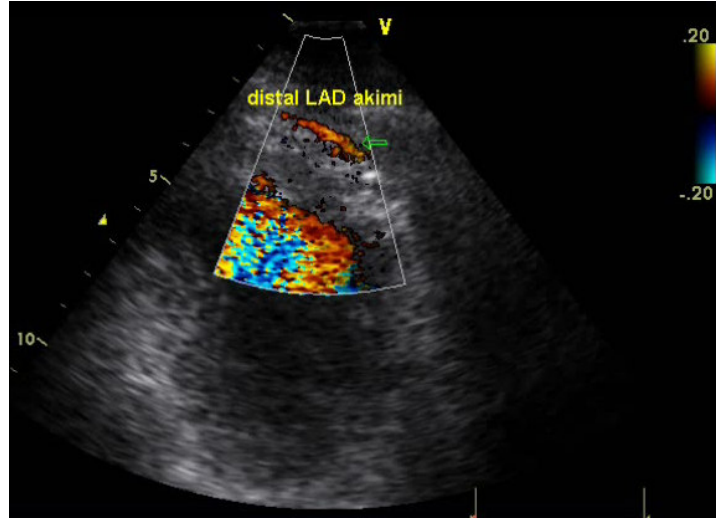
Şekil 1. Solda normal intima-media kalınlığı olan karotis arter; sağda ise intima-media kalınlığı artmış karotis arter.

Koroner akım rezervi:

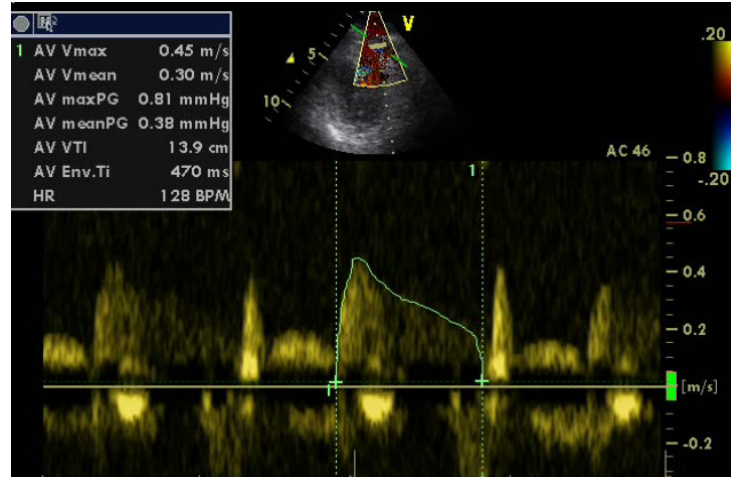
Koroner dolaşımın miyokarda ek oksijenli kan sağlama kapasitesine koroner vasküler rezerv denilmektedir. Koroner akım rezervi, miyokardın metabolik ihtiyacının artışına göre koroner kan akımının artış kapasitesini göstermektedir. Normalde koroner kan akımı miyokardiyal kan akımını oksijen ihtiyacına göre yaklaşık 4-6 kat artabilmektedir. Arteriyel dolaşımda vazodilatasyon yaparak vasküler direnci düşürerek kan akımını artırmaktadır. İlk olarak 1974 yılında Lance K. Gould tarafından tanımlanmıştır (59). Koroner stenoz varlığında istirahat kan akımı % 85'lik darlığa ulaşıncaya dek değişmez iken hiperemik kan akımı % 50'lik darlıktan sonra azalmaya başlamaktadır. Günümüze kadar koroner akım rezervi invazif olarak kateter laboratuvarında ölçülmüştür. Son yıllarda koroner akım rezervi hem transtorasik ekokardiyografi hem de transözofageal ekokardiyografi ile ölçümü yapılabilmektedir. Transtorasik ekokardiyografi ile orta ve distal LAD görüntülenebilmektedir (Şekil 2, 3). Transözofageal ekokardiyografi ile proksimal LAD görüntülenebilmektedir. Pulsed wave Doppler kullanılarak bazal akım ölçümleri alınmaktadır (Şekil 4). Sonrasında vazodilatör ilaçlar (dipiridamol, adenozin) kullanılarak aynı yerden hiperemi ölçümleri yapılarak koroner arterin genişleyebilme kabiliyetine bakılmaktadır.



Şekil 2: Transtorasik ekokardiyografide mid LAD'nin renkli Doppler akım trasesi.

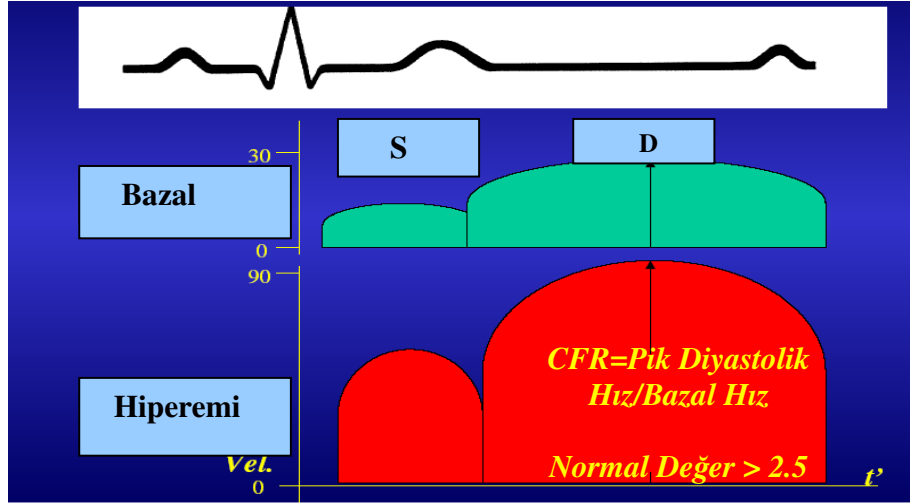


Şekil 3. Transtorasik ekokardiyografide distal LAD'nin renkli Doppler akım trasesi.

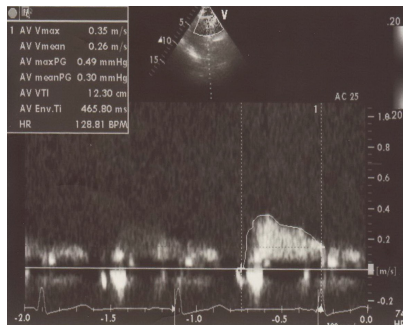


Şekil 4. Transtorasik ekokardiyografide distal LAD'nin pulsed-wave Doppler bifazik akım paterni

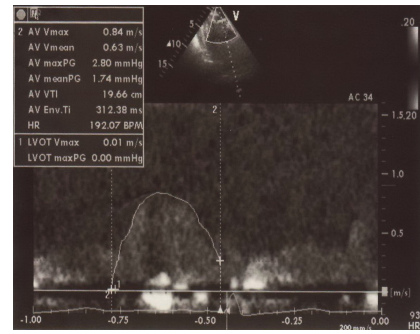
Miyokardiyal ekstrasvasküler direnç sistolde diyastole göre daha yüksek olduğu için diyastolik akım hızı daha yüksektir. Koroner akım hızı düşük sistolik akım ve yüksek diyastolik akım hızı olmak üzere bifazik karakterdir. Maksimum diyastolik akım hızı ölçümü en kolay olan parametredir. Koroner akım rezervini pik diyastolik akım hızının bazal diyastolik akım hızına bölümü ile elde ederiz (Şekil 5, 6, 7).



Şekil 5. Transtorasik ekokardiyografi ile distal koroner arterden alınmış pulsed-wave akımının şematize edilmiş görünümü

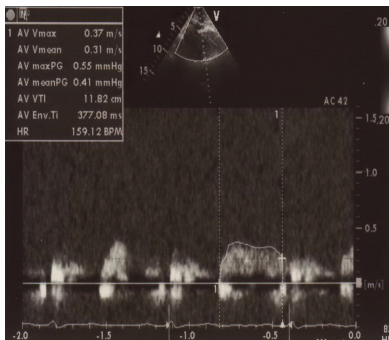


Sağlıklı bireyin bazal diyastolik akım hızı

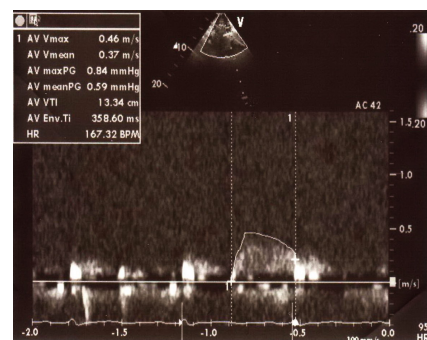


Sağlıklı bireyin hiperemik diyastolik akım hızı

Şekil 6. Sağlıklı bireyin transtorasik ekokardiyografide distal LAD diyastolik akımının pulsed-wave Doppler ile bazal ve hiperemi akım hızlarının görüntüleri



Diyabetik hastanın bazal diyastolik akım hızı



Diyabetik hastanın hiperemik diyastolik akım hızı

Şekil 7. Diyabetik hastanın transtorasik ekokardiyografide distal LAD diyastolik akımının pulsed-wave Doppler ile bazal ve hiperemi akım hızlarının görüntüleri

CFR'nin diyagnostik değeri eğer CFR 1.5-2 arasında ise duyarlılık % 76, özgüllük 87'dir. Fakat CFR değeri <1.5 altında olduğu zaman özgüllük belirgin yükselirken, duyarlılık azalmaktadır (10). Rigo ve ark.'ının çalışmasında koroner arter hastalığını tespit etmek için duvar hareket bozuklukları koroner akım rezerv ile beraber değerlendirildiğinde duyarlılık % 74'den % 90'a; özgüllük ise % 91'den % 94'e yükseldiği tespit edilmiştir (60).

CFR'nin azalması istirahat koroner kan akımının artışı ya da maksimal (hiperemik) koroner kan akımının azaldığı durumlarda görülmektedir. CFR azalmasında her iki faktör beraber rol oynayabilmektedir. Taşikardi veya sol ventrikül hipertrofisi gibi bazal kan akım hızını artıran nedenler CFR'yi düşürmektedir. Epikardiyal koroner arter darlığı, koroner perfüzyonun azalması, rezistans arteriyollerde duvar kalınlığının artışı, perivasküler fibrozis, endotel fonksiyon bozukluğu gibi nedenler hiperemik koroner akım hızını azalatarak CFR'nin azalmasına yol açmaktadır. CFR mikrovasküler direnç, makrovasküler direnç, sol ventriküler hipertrofisi, diabetes mellitus ve hiperkolesterolemi gibi faktörlerden etkilenmektedir (61). Kensuke ve ark.'ının normal koroner arterleri olan sendrom X hastalarına invazif olarak koroner akım hızlarına baktıkları çalışmada asetil kolin infüzyonu sonucu endotele bağımlı dilatasyonu sonucu koroner akımın kontrol grubu kadar artmadığını ispatlamışlardır (62).

Diabetes mellitus sistemik bir hastalıktır. CFR düzeylerini yalnızca koroner arterde darlık yaparak düşürmemektedir. Strauer ve ark.'ının çalışmasında normal koroner arterleri olan tip 2 diyabetiklerde CFR'nin anlamlı bir şekilde düşük olduğu tespit edilmiştir (63). Diyabetik hastalarda endotel fonksiyon bozukluğu olduğundan dolayı CFR düşmektedir. Aynı zamanda tip 2 diyabetik hastalarda endotel fonksiyon bozukluğu yanında diyabetik nöropatinde etkisini düşünmek gerekmektedir. Diyabetik nöropatide sempatik sistemin fonksiyon bozukluğundan dolayı koroner vasküler direnç sağlayan damarların vazodilatasyon yeteneğinin azalması CFR düzeyinde azalma sağlamaktadır. Nemes ve ark.'ının çalışmasında kardiyovasküler reflekslere göre otonom nöropati saptanan, normal koroner arteri olan oral glukoz testi bozuk hastalara CFR ölçümleri yapılmıştır. İnsülin rezistansı ve erken sempatik sistem fonksiyon bozukluğu olan hastalarda diabetes mellitus oluşmadan ve glukoz seviyeleri normal iken bile CFR düzeylerinin düşük olduğu tespit edilmiştir (64). Diyabetin mikrovasküler

komplikeasyonuna bağlı olarak gelişen nefropatili hastalarda koroner anjiyografileri normal olsa bile CFR düzeylerinde azalma saptanmıştır (65).

CFR azalması kötü prognoz ile ilişkilidir. Chamuleau ve ark.'ının ciddi koroner arter darlığı olmayan hastalarda intrakoroner koroner akım rezervini ölçtükleri çalışmasında CFR değeri 2'nin üzerinde olanlarda kısa dönem içinde kardiyovasküler olay ihtimali % 6, CFR değeri 2'nin altında olanlarda ise % 24 olarak bulunmuştur (66). Britten ve ark.'ının çalışmasında koroner arterlerinde anlamlı darlığı olmayan hastaların CFR düzeyine bakılmıştır. CFR değeri düşük olan grupta 6.5 yıllık izlemde kardiyovasküler olay sıklığı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (67).

Akut koroner sendromlar genellikle epikardiyal koroner arterlerde bir aterosklerotik plağın rüptüre olması ile meydana gelmektedir. Endotel hücre membranı, aşındırıcı strese maruz kalma durumunda aktive olan kalsiyum ile tetiklenen potasyum kanalları içermektedir. Potasyum kanallarının açılması sonucu endotel hücreleri hiperpolarize olmaktadır. Kalsiyumun hücre içine girmesi için gereken elektiriksel güç oluşmaktadır. Hücre içine giren kalsiyum, endotelyal nitrik oksid sentaz (eNOS) enzimini aktive ederek NO üretimini tetiklemektedir. Endotelin aşınması veya hasara uğraması nedeniyle NO üretimi olamayacağından dolayı vazodilatasyon gerçekleşmemektedir. Hastalarda daha koroner anjiyografi ile görülen lezyon gelişmeden koroner akım rezervinin azalması endotel fonksiyon bozukluğunun bir göstergesidir.

Diyabetik hastalarda maksimal koroner akım rezervinin ve endotel bağımlı epikardiyal vazodilatasyonun bozulduğu görülmüştür (68). Kranidis ve ark.'ının çalışmasında koroner arter hastalığı olmayan diyabetik hastalar sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. İki grupta yaş, sol ventrikül diyastolik sonu çap, sol ventrikül sistolik sonu çap, interventriküler septum ve arka duvar kalınlığı, bazal LAD diyastolik akım hızı benzer bulunmuştur. Dipiridamol infüzyonu sonucu kontrol grubunda diyabetik hasta grubuna göre CFR değeri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla; CFR 2.81 ± 0.345 ve 1.946 ± 0.743 , $p < 0.001$) (69). Aslında koroner akım rezervini asıl oluşturan olay masif dilatasyona uğrayan arteriyollerdir. Diabetes mellitusun patogenezinin baktığımızda en yaygın bozukluk arteriyollerin bazal membranının kalınlaşmasıdır. Aynı zamanda koroner vazodilatasyonun bozulması arteriyoller kalınlaşma, interstisyel fibrozis ve mikroanevrizmaların varlığı ile ilişkilidir. Koroner mikrosirkulasyondaki bozukluk miyokardiyal iskemi, miyokardiyal reperfüzyon hasarlanmalarına ve fokal nekrozlara yol

açmaktadır. Mikrovasküler düzeyde hasar yaparak CFR'nin özellikle düştüğü hastalıklar diabetes mellitus, sendrom X, hipertansiyondur. Diyabetik hastalarda retinopati yokluğunda 2.8 olan CFR değeri ileri derecede retinopati varlığında 1.6'ya gerilemektedir (9). İskemik olmayan dilate kardiyomiyopatili hastalarda $CFR \leq 2$ 'den olan hastaların takiplerinde ventrikül fonksiyonlarında progresif bozulma ve kalp yetersizliği açısından yüksek risk altında oldukları saptanmıştır (70).

Antihipertansif tedavi, antihiperlipidemik tedavi ile CFR değerlerinin düzeldiği görülmektedir (71, 72).

Kalbin Diyastolik Fazları:

Ventrikülün diyastolü 4 bölüme ayrılmaktadır.

1- İzovolemik relaksasyon: Semilüner kapakların kapanıp atriyoventriküler kapakların açılmasına kadar geçen süreye izovolemik relaksasyon denilmektedir.

2-Hızlı dolum fazı: Atriyoventriküler kapakların açılmasıyla bir önceki ventrikül sistolü boyunca atriumlara dolan kan, ventrikülün gevşemesiyle birlikte beraber hızlı bir şekilde ventriküle dolmaya başlamaktadır. Bu da ventrikül dolumunun en büyük kısmını oluşturmaktadır. Bu faza hızlı dolum fazı adı verilmektedir.

3-Diyastazis: Hızlı dolum fazından sonra olan yavaş dolum fazına diyastazis denilmektedir.

4- Atriyal sistol: Atriyal sistol ile atriyumdaki kanın ventriküle transfer olması nedeniyle ventrikül dolum periyodu tamamlanmaktadır.

Ventrikülün diyastol boyunca doluşunu relaksasyon ve kompliyans gibi iki önemli özelliği sağlamaktadır. Relaksasyon miyofibrillerin kontraksiyon öncesi uzunluklarına dönmeleri yani miyokardın gevşemesi olayıdır. Miyosit relaksasyonu hızı 3 temel faktöre bağlı olan kompleks bir olaydır. Çapraz bağ siklusunun kinetiği, kalsiyum iyonlarının troponin C'ye olan afinitesi, kalsiyum iyonunun geri alınıp mekanizmasının aktivitesi ve afinitesidir. Sarkoplazmik retikulumda spesifikleşmiş bir pompa olan SERCA2 ve sarkolemmada bulunan Na-Ca pompasının aracılığı ile intraselüler kalsiyum kısa sürede plazmadan alınmaktadır. Böylelikle relaksasyon işlemi gerçekleşmektedir. Relaksasyon işlemi ventrikül sistolü gibi enerji gerektiren aktif bir olaydır. Kompliyans ise miyokardın esneyebilme özelliğidir. Ventrikül normal şartlar altında ne kadar gevşer ve esner ise o kadar iyi kasılabilir ve yüksek atım hacmine ulaşabilir. Kompliyansın azalması diyastolik fonksiyon bozukluğuna yol açarak ventrikül diyastol sonu basınç artışına neden olmaktadır.

Sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu, ventrikülün normaldeki gibi düşük dolum basıncı ile dolmaması, dolayısıyla doluşunda bir gecikme oluşması ve bunu kompanse etmek için zamanla sol atriyumun basıncı artması şeklinde tanımlanabilir.

Sol ventrikülün diyastolik fonksiyon bozukluğunun tanısında ekokardiyografi:

a-) İki boyutlu ekokardiyografi ve M-mod:

Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde bu yöntemler fazla önem taşımazlar da sol ventrikül boyutları, sol ventrikül arka duvar hareketi ve sol atriyum boşalma indeksi gibi bazı ölçümleri dikkate almak gerekmektedir.

b-) Doppler ekokardiyografi:

Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde temel tanı yöntemidir. Aort kapağının kapanmasından mitral kapağın açılmasına kadar geçen süreye izovolumetrik relaksasyon zamanı (IVRT) denilmektedir. Düşük aort diyastolik basıncı ve yüksek sol atriyum basıncı bu süreyi kısaltmaktadır. IVRT için 50 yaş altında 65-90 msn, 50 yaş üzerinde 70-110 msn normal sınırlar olarak kabul edilmektedir. Sol ventrikül basıncı sol atriyum basıncının altına inince mitral kapak açılır ve kan hızla sol ventriküle dolmaktadır (hızlı doluş). Hızlı doluş Doppler ekokardiyografide akım eğrisi (E dalgası) olarak görülmektedir. E dalgası için 50 yaş altında 60-85 cm/sn, 50 yaş üstü için 50-75 cm/sn normal sınırlar olarak kabul edilmektedir. E akım hızının maksimum değere ulaşmasından sonra akım hızının sıfırlandığı noktaya ulaşmasına kadar geçen süre deselerasyon zamanı (DT) olarak adlandırılmaktadır. Son olarak atriyal kontraksiyon ile sol atriyum basıncı artar ve transmitral akım eğrisinin yeniden hızlanmasına neden olmaktadır. Bu akım eğrisi Doppler ekokardiyografide A dalgası olarak adlandırılmaktadır. A dalgası için 50 yaş altında 30-50 cm/sn, 50 yaş üstünde 45-70 msn'dir. Normalde $E/A > 1$ ve DT 160-240 msn'dir. Doppler parametrelerinde pulmoner ven atriyal geri akımda bakılabilmektedir. Normal değer 35 cm/sn'nin altındadır. Özellikle normal mitral akım örneğinin yalancı normal akım örneğinden ayırt edilmesinde bu değerlendirme yarar sağlamaktadır.

c-) Renkli M-mod:

Mitral akımıyla ilgili Doppler ölçümlerinin çok sayıda sınırlamaya sahip olması, diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde renkli M-mod yöntemde yararlanma gereğini ortaya koymuştur. Bu yöntemde kanın ventriküle ilerleyiş (propagation) hızı (V_p) için normal değer >45 cm/sn) ölçülebilmektedir.

d-) Doku Doppler görüntülemesi:

Apikal dört boşluk konumundan sol ventrikülün uzun eksen planında miyokardın diyastolik hızı (E_m) ölçülmektedir.

Diyastolik fonksiyon bozukluğunun Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilmesi:

Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntem transmitral ve pulmoner venöz akım paterninin ölçülmesidir. Ayrıca son yıllarda geliştirilen doku Doppler görüntülemeye (TDI) diyastolik fonksiyon bozukluğunun araştırılmasında kullanılmaktadır. Transmitral akım hızı paterni diyastolik fonksiyon bozukluğunun değerlendirilmesinde başlangıç noktası olmuştur.

Diyastolik fonksiyon bozukluğunda temel problem, sol ventrikülün uygun kan volümünde düşük basınç ile dolamamasıdır. Normal diyastol sonu volüme karşın diyastol sonu sol atriyum ve pulmoner kapiller basınç uygunsuz olarak artmıştır.

Normal diyastolik dolum:

Sol ventrikülün gevşeme hızı, kompliyansı ve dolum basıncı normaldir. Mitral kapak açıldığı zaman sol ventrikül ile sol atriyum arasında en yüksek basınç gradiyenti mevcut olduğundan ve kapak açıldıktan sonra da miyokard gevşemesi devam ettiğinden (sol ventrikül içi negatif basıncın oluşturduğu emici etki) erken diyastol ilk akım hızı süratle artmaktadır. Sol ventrikül dolumuna atriyal kasılmanın katkısı azdır. E/A oranı 1'in üzerindedir.

Relaksasyon bozukluğu:

Sol ventrikülün gevşeme hızı azalmıştır. Ancak kompliyansı ve dolum basıncı normaldir. Gevşeme hızının azalması izovolümetrik gevşeme süresinin uzamasına neden olmaktadır. Hızlı dolum döneminde sol ventrikül basıncındaki düşme az olduğundan dolum azalmıştır. E dalgası küçüktür. Sol ventrikül ile sol atriyum basıncının eşitlenmesi uzun bir zaman alacağından akım hızı yavaşlama zamanı da uzamıştır. Geç diyastolde sol atriyum volümü yüksek kaldığından atriyum kasılmasıyla büyük kompensatuvar doluş olmaktadır. Bunun sonucunda da büyük bir A dalgası görülmektedir. E/A oranı 1'in altındadır.

Psödonormalizasyon:

Hastalığın ilerlemesiyle ventrikül kompliyansı azalmaya başlar ve sol ventrikül doluş basıncı artmaktadır. Bu durum sol atriyum basıncında artmaya neden olmaktadır. Yüksek sol atriyum basıncı nedeniyle relaksasyon bozuk olmasına rağmen erken doluş artmıştır. Tipik gecikmiş relaksasyon paterni maskelenmektedir. Bu durum psödonormalizasyon paterni olarak adlandırılır. Relaksasyon ve kompliyans anormalliği

ile birlikte dir. E/A oranı 1'in üzerindedir. Relaksasyon bozukluğu bulgularına sol ventrikül dolum basıncı ve sol atriyum basıncının yüksek olması eklenince mitral akım örneği normale benzer bir durum alır. Psödonormal ile gerçek normal arasındaki farklılığın tespitinde pulsed-wave Doppler ile pulmoner ven akımının incelenmesinden faydalanılabilir. Psödonormalizasyonda, sol atriyum basıncının yüksek olmasına bağlı olarak pulmoner ven sistolik ileri akımı azalır, atriyal geri akım daha hızlı ve uzun süreli olmaktadır.

Restriktif patern:

Miyokardın kompliyansı azalmış, sertliği artmıştır. Bu nedenle erken dolum döneminde sol ventrikül diyastolik basıncı hızla yükselir ve kısa sürede sol atriyum basıncıyla eşitlenmektedir. Bunun sonucunda da akım hızı yavaşlama zamanı kısalmaktadır. Sol atriyumun diyastol sonu basıncının yüksek olması nedeniyle izovolemik relaksasyon süresi kısalmaktadır. E dalgasının hızı yüksektir. Sol ventrikül kompliyansı ileri derecede azaldığında sol atriyum basıncı belirgin artar, erken diyastolik doluş bariz hızlanmaktadır. Restriktif patern olarak bilinen bu durumda E/A oranı 2'nin üzerindedir.

Doku Doppler görüntüleme diyastolik fonksiyon bozukluğunu konvansiyonel EKO'ya göre daha erken dönemde ortaya çıkarmaktadır. TDI ile sol ventrikül serbest duvarının mitral arka küspis komşuluğunda mitral anüler akım hızı ölçülmektedir. Sinüs ritminde iki anüler hareket görülür. Erken mitral anüler velosite (E_m) ve geç mitral anüler velosite (A_m) diye adlandırılmaktadır. Normalde E_m A_m 'den büyüktür. Sol ventrikül lateral duvarından kaydedilen E_m hızı 8 cm/sn'den az ise diyastolik fonksiyon bozukluğu mevcuttur. Ayrıca mitral E akım hızı/mitral anüler E akım hızı (E/E_m) oranı 15'den büyükse sol ventrikül dolum basıncı belirgin olarak artmıştır.

Transmitral akım paterninin tersine TDI yüksek kalp hızından ve atriyal fibrilasyondan etkilenmemektedir. Ayrıca transmitral akım hızının tersine mitral anüler akım hızı volüm bağımlı değildir.

Sol ventrikülün hangi diyastolik fonksiyon bozukluğunun evresinde olduğunu çeşitli Doppler parametrelerine bakarak ayırt edebiliriz (Tablo 2).

Tablo 2. Sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu parametreleri:

	E/A	DT (msn)	IVRT (msn)	S/D	AGA (cm/sn)	Vp (cm/sn)	Em (cm/sn)
Normal	>1	<220	<100	>1	<35	>45	>8
Relaksasyon boz.	<1	>220	>100	>1	<35	<45	<8
Psödonormalizasyon	>1	<220	<100	<1	>35	<45	<8
Restriktif patern	> 2	<150	<60	<1	>35	<45	<8

DT: Akım hızı yavaşlama zamanı, IVRT: İzovolemik relaksasyon zamanı, S/D: Pulmoner venlerdeki sistolik/diyastolik akım hızı, AGA: Pulmoner ven atriyal geri akım hızı, Vp: Renkli m-Mod ile ölçülen kanın ventrikülde ilerleme hızı, Em: Doku Doppler görüntülemesi ile ölçülen miyokardiyal diyastolik hız.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya İstanbul Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda diabetes mellitus tanısı konan 51 asemptomatik hasta alınmıştır. Çalışmada Burdick model treadmill efor testi cihazı kullanılmıştır. Efor testi standart Bruce protokolüne göre maksimal düzeyde yapılmıştır. Hiçbir hastada efor testi için engel oluşturacak klinik veya elektrokardiyografik patoloji (sol dal bloğu, pace ritmi, preeksitasyon sendromu, atriyal fibrilasyon) yoktu. Pozitiflik kriteri olarak en az 2 komşu taraf veya ekstremitte derivasyonunda J noktasından 80 msn sonra en az 1 mm'lik horizontal veya aşağı eğilimli ST depresyonu pozitiflik kriteri olarak alınmıştır. Diyabetik grupta efor testinde iskemik açıdan anlamlı EKG değişikliği olmayan 26 birey; iskemik açıdan anlamlı EKG değişikliği olan 25 birey tespit edilmiştir. Kontrol grubu olarak daha önce tanı konmuş yapısal kalp hastalığı olmayan; Bruce protokolüne göre efor testi yapılan ve efor testinde iskemik açıdan anlamlı EKG değişikliği olmayan 37 birey alınmıştır. Tüm hastalar yazılı izinleri alındıktan sonra çalışmaya dâhil edilmiştir. Çalışma için İstanbul Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alınmıştır.

Çalışmaya katılan tüm bireylere VIVID 7 (GE, General Electric) cihazı kullanılarak 3 MHz prob ile sol lateral dekübitüs pozisyonunda rutin transtorasik ekokardiyografik ölçümler yapılmıştır. Bütün görüntüler dijital ortama kaydedilmiştir. M-mode ekokardiyografi ve iki boyutlu ölçümler *American Society of Echocardiography* tarafından belirlenen metodlarla uyumlu şekilde gerçekleştirilmiştir (73). Tüm bireylere sol ventriküler konvansiyonel ekokardiyografik ölçümler yapılmıştır. Ölçümler sol ventrikül diyastolik çap (SVDÇ), sol ventrikül sistolik çap (SVSÇ), interventriküler septum kalınlığı (IVSK), arka duvar kalınlığı (ADK) alınarak yapılmıştır. Sol ventrikül kütlesi (LVM) *American Society of Echocardiography*'nin önerdiği formüle göre hesaplanmıştır ($LVM = 0.8 \times (1.04 \times [(LVIDd + PWTd + SWTd)^3 - (LVIDd)^3]) + 0,6g$) (73).

Sol ventrikül kütle indeksi (LVMI) sol ventrikül kitlesi vücut yüzey alanına bölünerek hesaplanmıştır. Vücut yüzey alanı (BSA) Du Bois formülü ile hesaplanmıştır ($BSA = kilo^{0.425} \times boy^{0.725} \times 0.007184$) (74).

Tüm bireylerin sol ventrikül diyastolik fonksiyon parametrelerinin ölçümleri yapılmıştır. Sol ventrikül diyastolik doluş paterni transmitral akımdan pulsed-wave Doppler aracılığı ile elde edilmiştir. Erken diyastolik akım hızı (E) / geç diyastolik akım

hızı (A) oranı hesaplanmıştır. Deselerasyon zamanı (DT), erken diyastolik akım hızının (E) maksimum değere ulaşmasından sonra hızın sıfırlandığı noktaya (E akım hızının zaman eksenini kestiği nokta) ulaşmasına kadar geçen süre ölçülerek hesaplanmıştır. İzovolümetrik relaksasyon zamanı (IVRT) continuous wave Doppler aracılığı ile apikal dört boşluk görünümünden aort ve mitral akımların aynı anda alındığı esnada aort kapağının kapanmasından mitral kapağın açılmasına dek olan süre ölçülerek hesaplanmıştır. Aynı cihazda tüm bireylerin doku Doppler görüntüleme ile sol ventrikülün diyastolik fonksiyon parametreleri değerlendirilmiştir. Apikal dört boşluk görüntülemeye kursör, sol ventrikül serbest duvarının mitral kapağın arka küspisi ile kesiştiği noktaya yerleştirilmiştir. Pulsed-wave Doppler kullanılarak erken diyastolik mitral anüler miyokardiyal hız (E_m), geç diyastolik mitral anüler miyokardiyal hız (A_m), E_m/A_m oranı ve maksimum sistolik anüler miyokardiyal hız (S_m) ölçülmüştür.

Karotis arterlerinin incelenmesi aynı cihaz ile 10 mHz lineer prob kullanılarak yapılmıştır. Her iki karotis kommunis, bulbus, karotis interna ve karotis eksterna arterleri incelenmiştir. Karotis arterlerinin intima-media kalınlığı (İMK), karotis bulbusunun 15-20 mm proksimalinden olmak üzere distal karotis kommunisten yapılmıştır. Arteriyel duvardaki iki parlak ekojen çizgi intima ve media tabakaları olarak teşhis edilmiştir. Her vakada sağ ve sol karotis kommunis arterden üçer ölçüm yapılarak ortalamaları sağ ve sol karotis arter İMK'ları olarak kayıt edilmiştir. Aterosklerotik plak olan bölgeden ölçüm yapılmamıştır.

Koroner akım rezervinin incelenmesi aynı cihaz ile 3 mHz prob kullanılarak yapılmıştır. Sol lateral dekübitüs pozisyonunda midklaviküler hattın 4.-5. interkostal aralığı kestiği noktada, sol ventrikülün apikal 2 boşluk uzun eksen görüntülenmesinde, optimal velosite 12-15 cm/sn olacak şekilde renkli Doppler ile LAD mid-distal akımı görüntülenmiştir. Kursör LAD akımı üzerine yerleştirilmiştir. Pulsed-wave Doppler aracılığı ile önce koroner akım hızının (CFV) bazal değeri [PDV (pik diyastolik akım hızı)] ölçülmüştür. Daha sonra bireylere 4 dakika süre ile 0.56 mg/kg dipiridamol infüzyonu uygulanmıştır. Eğer kalp hızında bazale göre %10'dan daha az artış olduysa 2 dakika süre ile 0.28 mg/kg dipiridamol infüzyonu ek olarak yapılmıştır. Dipiridamol infüzyonu bittikten 2 dakika sonra hiperemik pik diyastolik akım hızı ölçülmüştür. Hiperemik pik diyastolik akım hızı / bazal pik diyastolik akım hızı formülü ile CFR

hesaplanmıştır (10). Dipiridamol infüzyonu sırasında ve sonrasında işlem bitene kadar hasta monitörize edilmiş olup tansiyon arteriyel takibi yapılmıştır.

Çalışmaya dilate veya hipertrofik kardiyomiyopatisi olanlar, komplet sol veya sağ dal bloğu olanlar, atriyal fibrilasyon gibi önemli aritmisi olanlar, kronik böbrek ve karaciğer yetersizliği gibi ciddi kronik hastalığı olanlar, kanser saptananlar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve bronşiyal astımı olanlar, pulsed-wave Doppler ile LAD trasesi görüntülenemeyenler ve menstrüel siklustaki kadınlar alınmamıştır.

Çalışmamızda önce kontrol grubu ve tüm diyabetik hastalar istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Sonrasında kontrol grubu, efor testi negatif olan diyabetik hastalar ve efor testi pozitif olan diyabetik hastalar birbirleriyle karşılaştırılmıştır.

Grup 1. Kontrol grubu:

Kontrol grubu olarak daha önce tanı konmuş yapısal kalp hastalığı olmayan; standart Bruce protokolüne göre efor testi yapılan ve efor testinde iskemik açıdan anlamlı EKG değişikliği olmayan bireyler alınmıştır. Bu grupta 21 erkek (% 56), 16 kadın (% 44), yaş ortalaması 54 ± 3 yıl olan toplam 37 birey mevcuttur.

Grup 2. Diabetes mellitus efor testi negatif olan hasta grubu:

Diabetes mellitus tanısı almış; standart Bruce protokolüne göre efor testi yapılan ve iskemik açıdan anlamlı EKG değişikliği olmayan asemptomatik hastalar alınmıştır. Bu grupta 16 erkek (% 62), 10 kadın (% 38), yaş ortalaması 54 ± 2 yıl olan toplam 26 hasta mevcuttur.

Grup 3. Diabetes mellitus efor testi pozitif olan hasta grubu:

Diabetes mellitus tanısı almış; standart Bruce protokolüne göre efor testi yapılan ve iskemik açıdan anlamlı EKG değişikliği olan asemptomatik hastalar alınmıştır. Bu grupta 15 erkek (% 60), 10 kadın (% 49), yaş ortalaması 57 ± 2 yıl olan toplam 25 hasta mevcuttur.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulguların değerlendirilmesinde, SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) Windows 10.0 programı kullanılmıştır. Sonuçlar % 95'lik güven

aralığında, anlamlılık P değerinin 0.05'ten küçük olacak şekilde değerlendirilmeye alınmıştır. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Fisher Exact Ki-Kare testi kullanılmıştır. Egzersiz testi pozitif, negatif ve kontrol grupları arası farklılıkların değerlendirilmesinde tek yönlü varyans analizi Bonferroni çoklu karşılaştırma ve düzeltme formülü uygulanmıştır. Parametreler arası olası korelasyonlar basit lineer korelasyon testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR

A-) Kontrol grubu ve diyabetik hastaların karşılaştırılması:

Kontrol grubu ile tüm asemptomatik diyabetik hastalar karşılaştırılmıştır.

a-) Tablo 3. Kontrol grubu ve diyabetik grubun genel özellikleri:

	Kontrol grubu (n = 37)	DM grubu (n = 51)	p
Yaş (yıl)	54 ± 3	55 ± 9	AD
Cinsiyet (E/K)	21/16	31/20	AD
Boy (cm)	167 ± 8	160 ± 34	AD
Kilo (kg)	72 ± 14	81 ± 11	0.0009
BKİ (kg/m ²)	25.6 ± 3.7	29.4 ± 4.4	<0.001
VYA (m ²)	1.80 ± 0.21	1.91 ± 0.14	0.008
Sigara (%)	13 (35.1)	16 (31.3)	AD
Sistolik basınç (mmHg)	121 ± 12	130 ± 11	0.001
Diyastolik basınç (mmHg)	76.7 ± 7	78 ± 7	AD
T.Kolesterol (mg/dL)	163 ± 23	195 ± 44	0.007
Trigliserit (mg/dL)	125 ± 23	195 ± 121	0.003
HDL (mg/dL)	41 ± 7	42 ± 10	AD
LDL (mg/dL)	103 ± 20	109 ± 33	AD
Kreatinin (mg/dL)	0.96 ± 0.20	0.91 ± 0.3	AD
Hemoglobin (g/dL)	13.6 ± 1.2	3.8 ± 1.4	AD

Veriler ortalama değer ± standart deviasyon olarak belirtilmiştir. BKİ: Beden-kütle indeksi, VYA: Vücut yüzey alanı, AD: Anlamlı değil

Çalışmaya dâhil edilen kontrol grubunun yaş ortalaması 54 ± 3 yıl ve diyabetik hasta grubunun yaş ortalaması ortalama 55 ± 9 yıl olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda 21 erkek, 16 kadın, toplam 37 hasta mevcuttur. Diyabetik grupta 31 erkek, 20 kadın, toplam 51 hasta mevcuttur. Grupların yaş, cinsiyet, sigara kullanımı oranları benzerdir. Biyokimyasal parametrelerden HDL, LDL, hemoglobin ve kreatinin düzeyleri benzerdir. Gruplar arasında beden-kütle indeksi, total kolesterol düzeyi, trigliserit düzeyi açısından anlamlı farklılık saptanmıştır (Tablo 3).

b-) Tablo 4. Kontrol grubu ile diyabetik grubun glukoz ve HbA1c düzeyleri açısından karşılaştırılması:

	Kontrol grubu (n = 37)	DM grubu (n = 51)	p
Glukoz (mg/dL)	84.11 ± 15	176 ± 94	<0.001
HbA1c (%)	5.54 ± 0.32	8.59 ± 1.87	<0.01

Veriler ortalama değer ± standart deviasyon olarak belirtilmiştir. HbA1c: Hemogloblin A1c

Kontrol grubunun glukoz düzeyi 84.11 ± 15 mg/dL ve diyabetik hasta grubunun glukoz düzeyi 176 ± 94 mg/dL olarak saptanmıştır. Kontrol grubunun HbA1c düzeyi % 5.54 ± 0.32 ve diyabetik hasta grubunun HbA1c düzeyi % 8.59 ± 1.87 idi. Glukoz ve HbA1c düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (Tablo 4).

c-) Tablo 5. Kontrol grubu ile diyabetik grubun İMK değerlerinin karşılaştırılması:

	Kontrol grubu (n = 37)	DM grubu (n = 51)	p
SağCİ (mm)	0.29 ± 0.09	0.38 ± 0.09	0.0002
SağCM (mm)	0.28 ± 0.10	0.44 ± 0.15	<0.001
SolCİ (mm)	0.28 ± 0.07	0.37 ± 0.08	<0.001
SolCM (mm)	0.28 ± 0.09	0.48 ± 0.41	0.006
T-İMK (mm)	0.57 ± 0.16	0.84 ± 0.25	<0.001

Veriler ortalama değer ± standart deviasyon olarak belirtilmiştir SağCİ: Sağ karotis intima kalınlığı, SağCM: Sağ karotis media kalınlığı, SolCİ: Sol karotis intima kalınlığı, SolCM: Sol karotis media kalınlığı, T-İMK: Karotis intima-media total kalınlığı

Kontrol grubunun karotis total intima-media kalınlığı 0.57 ± 0.16 mm ve diyabetik hasta grubunun karotis total intima-media kalınlığı 0.84 ± 0.25 mm'dir. Her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (Tablo 5).

d-) Tablo 6. Kontrol grubu ve diyabetik grubun sol ventrikül ekokardiyografik parametrelerinin karşılaştırılması:

	Kontrol grubu (n = 37)	DM grubu (n = 51)	p
IVS (cm)	0.89 ± 0.08	1.16 ± 0.18	<0.001
LVDC (cm)	4.6 ± 0.45	4.61 ± 0.45	AD
LVSC (cm)	2.82 ± 0.36	2.92 ± 0.38	AD
PW (cm)	0.85 ± 0.11	1.03 ± 0.14	<0.001
LVM (gr)	154 ± 40	214 ± 50	<0.001
LVMİ (g/m ²)	85 ± 18	112 ± 25	<0.001
E (cm/sn)	78 ± 18	74 ± 14	AD
A (cm/sn)	56 ± 13	80 ± 17	<0.001
DT (msn)	157 ± 43	221 ± 42	<0.001
IVRT (msn)	104 ± 12	110 ± 20	AD
E/A oranı	1.40 ± 0.25	0.95 ± 0.25	<0.001
TDİE (cm/sn)	14.95 ± 4.01	9.43 ± 2.30	<0.001
TDİA (cm/sn)	9.88 ± 2.51	10.01 ± 1.73	AD
Sm (cm/sn)	9.40 ± 2.31	7.78 ± 1.48	<0.001
TDİ E/A oranı	1.61 ± 0.48	0.97 ± 0.31	< 0.001

Veriler ortalama değer ± standart deviasyon olarak belirtilmiştir. IVS: İnterventriküler septum kalınlığı, LVDC: Sol ventrikül diyastolik çapı, LVSC: Sol ventrikül sistolik çapı, PW: Arka duvar kalınlığı, LVM: Sol ventrikül kütlesi, LVMİ: Sol ventrikül kütle indeksi, DT: Deselerasyon zamanı, IVRT: İzovolemik relaksasyon zamanı, TDİE: Doku Doppler E dalgası, TDİA: Doku Doppler A dalgası

Her iki gruptaki hastaların sol ventrikül M-mode ölçümleri ve diyastolik fonksiyon parametreleri karşılaştırılmıştır. IVS kontrol grubunda 0.89 ± 0.08 cm, diyabetik hasta grubunda 1.16 ± 0.18 cm ($p < 0.001$); arka duvar kalınlığı kontrol grubunda 0.85 ± 0.11 cm, diyabetik hasta grubunda 1.03 ± 0.14 cm ($p < 0.001$) olarak saptanmıştır. Diyabetik grubun kontrol grubuna göre sol ventrikül duvar kalınlıkları, sol ventrikül kütlesi ve sol ventrikül kütle indeksi anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. DT kontrol grubunda 157 ± 43 msn, diyabetik grupta 221 ± 42 msn ($p < 0.001$); IVRT kontrol grubunda 104 ± 12 msn, diyabetik grupta 110 ± 20 msn ($p = 0.16$); E/A oranı kontrol grubunda $1.40 \pm$

0.25, diyabetik grupta 0.95 ± 0.25 ($p < 0.001$); E_m/A_m oranı kontrol grubunda 1.61 ± 0.48 , diyabetik grupta 0.97 ± 0.31 ($p < 0.001$) olarak saptanmıştır. Diyabetik grubun diyastolik parametreleri genel olarak bozulmuş olup özellikle relaksasyon bozukluğu saptanmıştır. Her iki grup arasında IVRT haricinde diyastolik fonksiyon bozukluğunu gösteren parametreler açısından anlamlı farklılık saptanmıştır (Tablo 6).

e-) Tablo 7. Kontrol grubu ve diyabetik grubun koroner akım rezervi yönünden karşılaştırılması:

	Kontrol grubu (n=37)	DM grubu (n=51)	p
BPDH (cm/sn)	29.9 ± 9.8	33.5 ± 11.3	0.12
HPDH (cm/sn)	75.9 ± 24.4	59.3 ± 20.0	0.0007
CFR	2.59 ± 0.57	1.81 ± 0.46	<0.001

Veriler ortalama değer $\pm$ standart deviasyon olarak belirtilmiştir. BPDH: bazal pik diyastolik hız, HPDH: hiperemik pik diyastolik hız, CFR: koroner akım rezervi

Kontrol grubunun bazal pik diyastolik hızı 29.9 ± 9.8 cm/sn ve diyabetik hasta grubunun bazal pik diyastolik hızı 33.5 ± 11.3 cm/sn olarak tespit edilmiştir. Her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Kontrol grubunun hiperemik pik diyastolik hızı 75.9 ± 24.4 cm/sn ve diyabetik hasta grubunun hiperemik pik diyastolik hızı 59.3 ± 20.0 cm/sn olarak tespit edilmiştir. Kontrol grubunun koroner akım rezervi 2.59 ± 0.57 ve diyabetik hasta grubunun 1.81 ± 0.46 idi. Her iki grup arasında hiperemik pik diyastolik akım hızı ve CFR yönünden anlamlı farklılık saptanmıştır (Tablo 7).

B-) Grupların birbiriyle karşılaştırılması:

Kontrol grubu, efor testi negatif olan asemptomatik diyabetik hasta grubu ve efor testi pozitif olan asemptomatik diyabetik hasta grubu birbirleriyle karşılaştırılmıştır.

a-) Tablo 8. Grupların demografik ve biyokimyasal verilerinin karşılaştırılması:

	Kontrol grubu (n = 37)	DM efor testi (-) grup (n = 26)	DM efor testi (+) grup (n=25)
Yaş (yıl)	54 ± 3	54 ± 2	57 ± 2
Cinsiyet (E/K)	21/16	16/10	15/10
Boy (cm) †	167 ± 4	167 ± 5	153 ± 5
Kilo (kg) * †	72 ± 2	82 ± 3	81 ± 3
BKİ (kg/m ²) *†	25.6 ± 0.6	29.3 ± 0.8	29.5 ± 0.8
VYA (m ²)	1.81 ± 0.02	1.91 ± 0.03	1.91 ± 0.03
Sigara (%)	13 (35)	8 (30)	8 (32)
Sistolik basınç (mmHg) *	121 ± 1	132 ± 2	128 ± 2
Diastolik basınç (mmHg)	76 ± 1	77 ± 1	80 ± 1
T. Kolesterol (mg/dL) *†	163 ± 6	191 ± 7	199 ± 7
Trigliserit (mg/dL) *†	125 ± 15	192 ± 19	198 ± 19
HDL (mg/dL)	41 ± 1	41 ± 2	44 ± 2
LDL (mg/dL)	103 ± 4	113 ± 5	105 ± 5
Kreatinin (mg/dL)	0.96 ± 0.05	0.98 ± 0.06	0.84 ± 0.06
Hemoglobin (g/dL)	13.6 ± 0.2	13.9 ± 0.2	13.8 ± 0.2

Veriler ortalama değer ± standart hata olarak belirtilmiştir. Gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılık (p<0.05). * grup 1-2, † grup 1-3, ‡ grup 2-3 şeklinde belirtilmiştir. BKİ: Beden-kütle indeksi, VYA: Vücut yüzey alanı.

Her üç grup arasında yaş, cinsiyet, sigara kullanımı oranları ve biyokimyasal parametrelerden HDL, LDL, hemoglobin ve kreatinin düzeyleri benzer bulunmuştur. Diyabetik gruplar arasında tüm parametreler benzer bulunmuştur. Diyabetik gruplar kontrol grubu ile tek tek karşılaştırıldığında sadece kilo, beden-kütle indeksi, trigliserit, total kolesterol değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmıştır (Tablo 8).

b-) Tablo 9. Grup 2 ve grup 3 arasındaki tedavilerin karşılaştırılması:

Tedavi:	Diyabet efor testi (-) grup (n = 26)	Diyabet efor testi (+) grup (n = 25)	p
ACE inhibitörü (%)	12 (46)	11 (45)	AD
ARB (%)	4 (15)	1 (4)	<0.01
Beta bloker (%)	5 (19)	8 (32)	0.001
KKB (%)	2 (7)	6 (24)	<0.01
Diüretik (%)	2 (7)	1 (4)	<0.01
Asetil salisilik asit (%)	7 (26)	7 (28)	AD
Statin (%)	11 (42)	14 (56)	AD
OAD (%)	21 (80)	20 (80)	AD
İnsülin (%)	3 (11)	9 (36)	<0.001

Veriler ortalama değer $\pm$ standart deviasyon olarak belirtilmiştir. ACE: Angiotensin konverting enzim inhibitörü, ARB: Angiotensin reseptör blokeri, OAD: Oral antidiyabetik, KKB: Kalsiyum kanal blokeri

Diyabetik gruplar arasında ACE inhibitörü, asetil salisilik asit, OAD, statin kullanım oranı benzer bulunmuştur. Fakat ARB, beta bloker, kalsiyum kanal blokeri, diüretik ve insülin kullanımı açısından anlamlı farklılık saptanmıştır (Tablo 9).

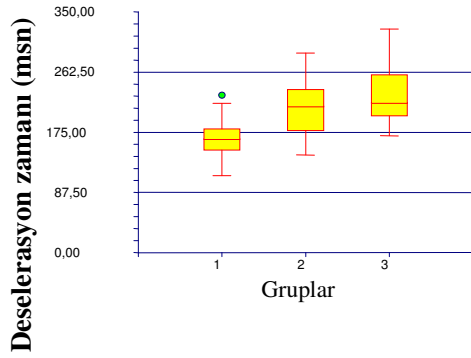
c-) Tablo 10. Gruplar arasında sol ventrikül ekokardiyografik parametrelerinin karşılaştırılması:

	Kontrol grubu (n = 37)	DM efor testi (-) grup (n = 26)	DM efor testi (+) grup (n=25)
IVS (mm) *†‡	0.89 ± 0.02	1.11 ± 0.02	1.22 ± 0.02
LVDÇ (cm)	4.6 ± 0.07	4.63 ± 0.09	4.60 ± 0.09
LVSC (cm)	2.82 ± 0.06	2.83 ± 0.07	3.01 ± 0.07
PW (cm)*†‡	0.85 ± 0.02	0.98 ± 0.02	1.07 ± 0.02
LVM (gr) *†	154 ± 7	201 ± 8	229 ± 9
LVMI (g/m ²) *†	85 ± 3	105 ± 4	119 ± 4
E (cm/sn)	78 ± 2	76 ± 3	72 ± 3
A (cm/sn) *†	56 ± 2	76 ± 3	84 ± 3
DT (msn) *†	157 ± 7	211 ± 8	230 ± 9
IVRT (msn)	104 ± 2	112 ± 3	107 ± 3
E/A oranı *†	1.41 ± 0.04	1.01 ± 0.04	0.89 ± 0.05
TDIE (cm/sn) *†	14.94 ± 0.52	9.73 ± 0.62	9.05 ± 0.69
TDIA (cm/sn)	9.88 ± 0.34	10.29 ± 0.41	9.67 ± 0.46
Sm (cm/sn) *†	9.40 ± 0.31	7.80 ± 0.37	7.75 ± 0.41
TDI E/A oranı *†	1.61 ± 0.06	0.97 ± 0.07	0.96 ± 0.08

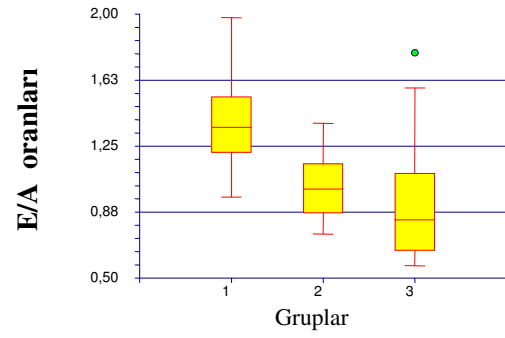
Veriler ortalama değer ± standart hata olarak belirtilmiştir. Gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılık (p<0.05). * grup 1-2, † grup 1-3, ‡ grup 2-3 şeklinde belirtilmiştir. IVS: İnterventriküler septum, LVDÇ: Sol ventrikül diyastolik çapı, LVSC: Sol ventrikül sistolik çapı, PW: Arka duvar kalınlığı, LVM: Sol ventrikül kütlesi, LVMI: Sol ventrikül kütle indeksi, DT: Deselerasyon zamanı, IVRT: İzovolemik relaksasyon zamanı, TDIE: Doku Doppler E dalgası, TDIA: Doku Doppler A dalgası

Her 3 grup arasında sol ventrikül diyastol çapı, sol ventrikül sistol çapı, E dalgası, IVRT, TDIA dalgası arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ayrıca diyabetik gruplar arasında da sol ventrikül kütlesi, sol ventrikül kütle indeksi, DT, A dalgası, E/A oranı, TDIE dalgası, Sm dalgası, TDI E/A oranı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Her 3 grup arasında IVS, arka duvar kalınlığı açısından anlamlı farklılık saptanmıştır. Ayrıca diyabetik gruplar kontrol grubu ile tek tek karşılaştırıldığında sol ventrikül kütlesi, sol

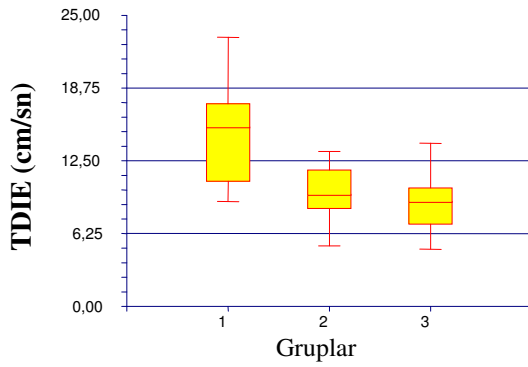
ventrikül kütle indeksi, A dalgası, DT, E/A oranı, TDIE dalgası, Sm dalgası, TDI E/A oranı arasında da istatistiksel anlamlılık saptanmıştır (Tablo 10) (Şekil 8-11).



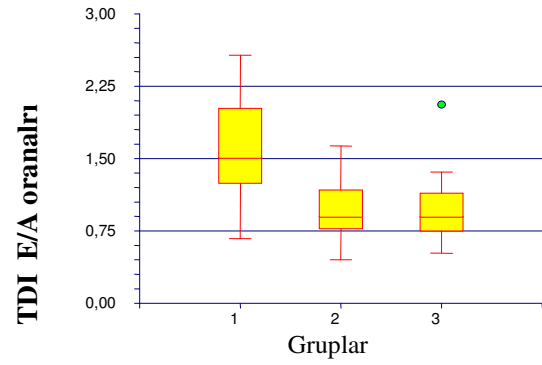
Şekil 8. Grup 1, 2 ve 3'ün DT değerlerini gösteren grafik



Şekil 9. Grup 1, 2, 3'ün E/A oranlarını gösteren grafik



Şekil 10. Grup 1, 2 ve 3'ün TDIE değerlerini gösteren grafik



Şekil 11. Grup 1, 2, 3'ün TDI E/A değerlerini gösteren grafik

d-) Tablo 11. Grupların glukoz ve HbA1c düzeyleri açısından karşılaştırılması:

	Kontrol grubu (n = 37)	DM efor testi (-) grup (n = 26)	DM efor testi (+) grup (n=25)
Glukoz (g/dl) *†	84 ± 11	180 ± 14	173 ± 14
HbA1c (%) *†‡	5.54 ± 0.21	7.72 ± 0.26	9.43 ± 0.25

Veriler ortalama değer ± standart hata olarak belirtilmiştir. Gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılık (p<0.05). * grup 1-2, † grup 1-3, ‡ grup 2-3 şeklinde belirtilmiştir. HbA1c: Hemoglobin A1c

Diyabetik gruplar arasında glukoz düzeyleri açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Diyabetik gruplar kontrol grubu ile tek tek karşılaştırıldığında glukoz düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmıştır. HbA1c düzeyleri açısından her 3 grup arasında da anlamlı farklılık saptanmıştır (Tablo 11).

e-) Tablo 12. Grup 2 ve 3'ün diyabetik hastalık süre yönünden karşılaştırılması:

	DM efor testi (-) grup (n = 26)	DM efor testi (+) grup (n = 25)	p
Diyabet süresi (ay)	59 ± 35	113 ± 90	0.008

Veriler ortalama değer ± standart deviasyon olarak belirtilmiştir.

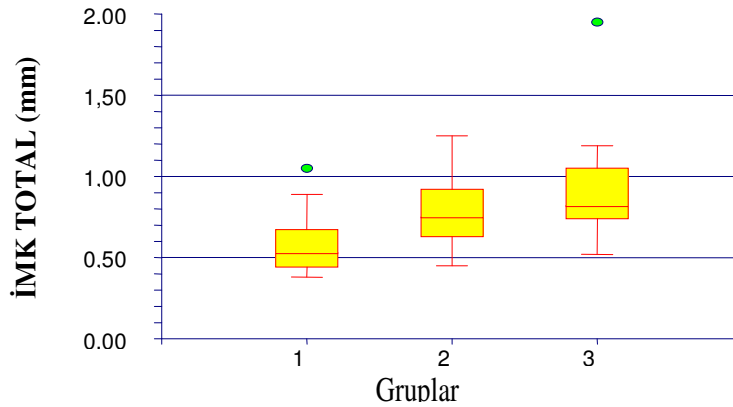
Grup 2 ile 3 arasında diyabet süresi açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır (Tablo 12).

f-) Tablo 13. Grupların karotis intima-media kalınlığı yönünden karşılaştırılması:

	Kontrol grubu (n = 37)	DM efor testi (-) grup (n = 26)	DM efor testi (+) grup (n=25)
SağCİ †	0.29 ± 0.01	0.35 ± 0.02	0.41 ± 0.02
SağCM *†	0.28 ± 0.02	0.44 ± 0.02	0.44 ± 0.03
SolCİ *†	0.28 ± 0.01	0.38 ± 0.01	0.37 ± 0.01
SolCM †	0.28 ± 0.05	0.41 ± 0.06	0.57 ± 0.06
T-İMK *†	0.57 ± 0.03	0.79 ± 0.04	0.90 ± 0.04

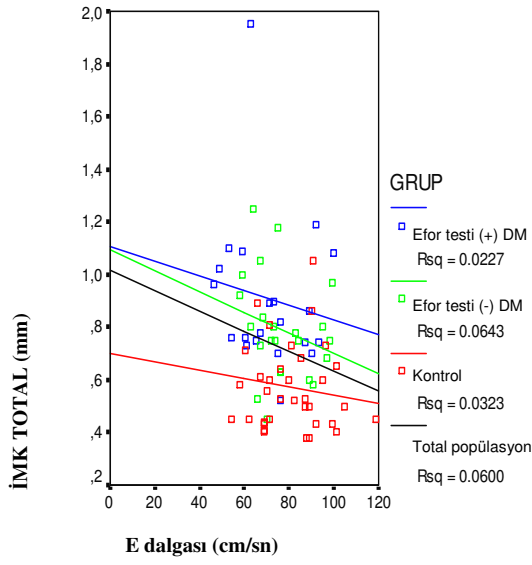
Veriler ortalama değer ± standart hata olarak belirtilmiştir. Gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılık ($p < 0.05$). * grup 1-2, † grup 1-3, ‡ grup 2-3 şeklinde belirtilmiştir. SağCİ: Sağ karotis intima kalınlığı, SağCM: Sağ karotis media kalınlığı, SolCİ: Sol karotis intima kalınlığı, SolCM: Sol karotis media kalınlığı, T-İMK: Karotis intima-media total kalınlığı

Diyabetik gruplar arasında karşılaştırmada İMK değerleri yönünden anlamlı farklılık saptanmamıştır. Diyabetik gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmıştır (Tablo 13, Şekil 12).

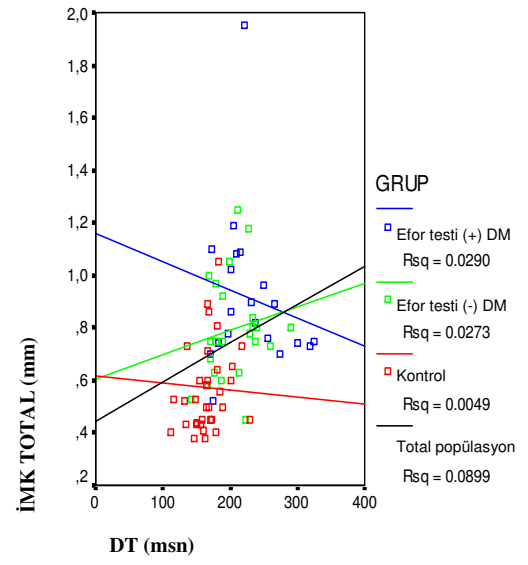


Şekil 12. Grup1, 2 ve 3'ü intima-media kalınlığını gösteren grafik

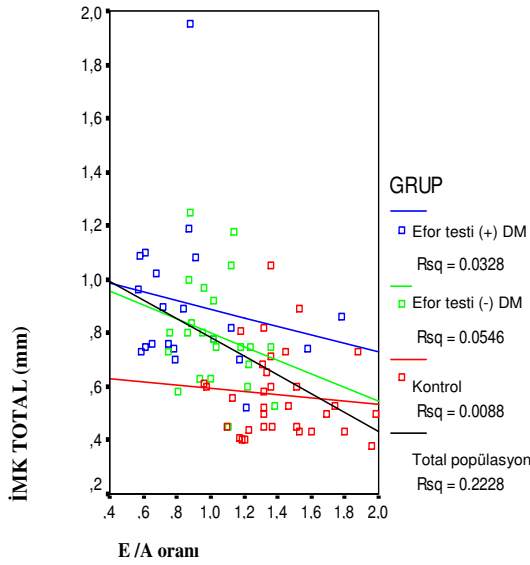
İMK değeri ile E dalgası, E/A oranı arasında negatif korelasyon saptanmıştır (sırasıyla; $r = -0.24$, $p < 0.05$; $r = -0.47$, $p < 0.01$). İMK değeri ile DT, HbA1c düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (sırasıyla; $r = 0.30$, $p < 0.01$; $r = 0.43$, $p < 0.01$) (Şekil 13, 14, 15, 16).



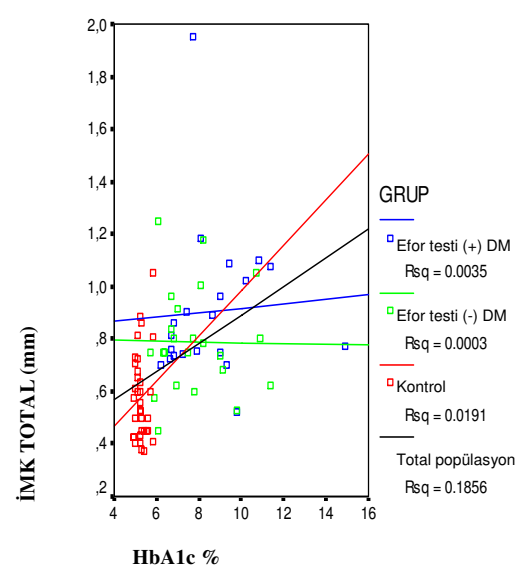
Şekil 13. İMK değeri ile E dalgası arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir ($r = -0.24$, $p < 0.05$).



Şekil 14. İMK değeri DT dalgası arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($r = 0.30$, $p < 0.01$).



Şekil 15. İMK değeri ile E/A oranı arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir ($r = -0.47$, $p < 0.01$).



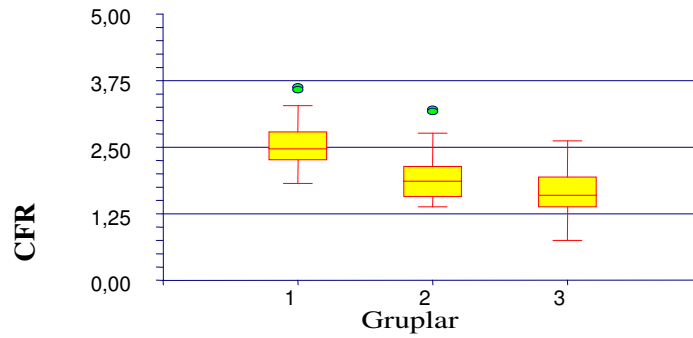
Şekil 16. İMK değeri ile HbA1c arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($r = 0.43$, $p < 0.01$).

f-) Tablo 14. Grupların koroner akım rezervi yönünden karşılaştırılması:

	Kontrol grubu (n = 37)	DM efor testi (-) grup (n = 26)	DM efor testi (+) grup (n=25)
BPDH	29.9 ± 1.7	32.9 ± 2.1	34.1 ± 2.1
HPDH *†	75.9 ± 3.6	61.5 ± 4.3	57.2 ± 4.4
CFR *†	2.59 ± 0.08	1.94 ± 0.09	1.68 ± 0.10

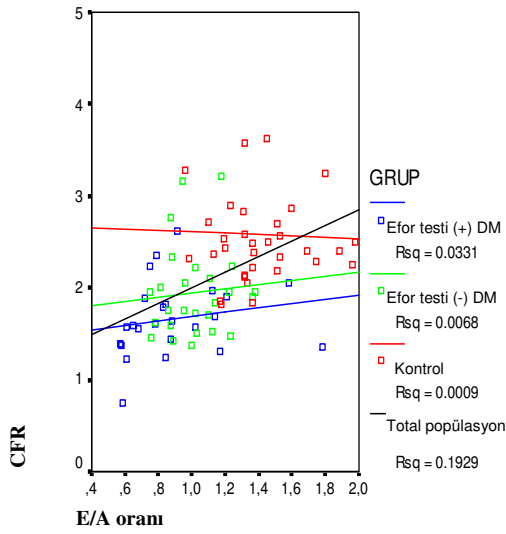
Veriler ortalama değer ± standart hata olarak belirtilmiştir. Gruplar arasındaki istatistiksel Anlamlılık (p<0.05). * grup 1-2, † grup 1-3, ‡ grup 2-3 şeklinde belirtilmiştir BPDH: bazal pik diyastolik akım hızı, HPDH: hiperemik pik diyastolik akım hızı, CFR: koroner akım rezervi (Coronary flow reserve)

Her 3 grubunda bazal pik diyastolik akım hızı benzer bulunmuştur. Diyabetik gruplar arasında hiperemik pik diyastolik akım hızı açısından fark bulunmamıştır. CFR diyabetik grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Aynı zamanda CFR değeri efor testi pozitif olan diyabetik grupta efor testi negatif olan diyabetik gruba göre düşük tespit edilmiştir (Tablo 14, Şekil 17).

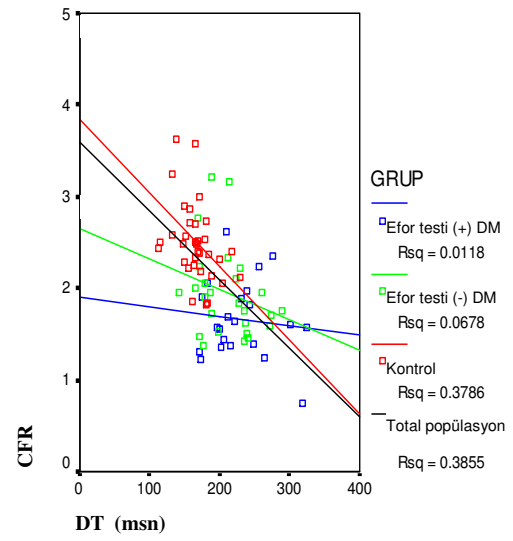


Şekil 17. Grup 1, 2 ve 3'ün CFR değerlerini gösteren grafik

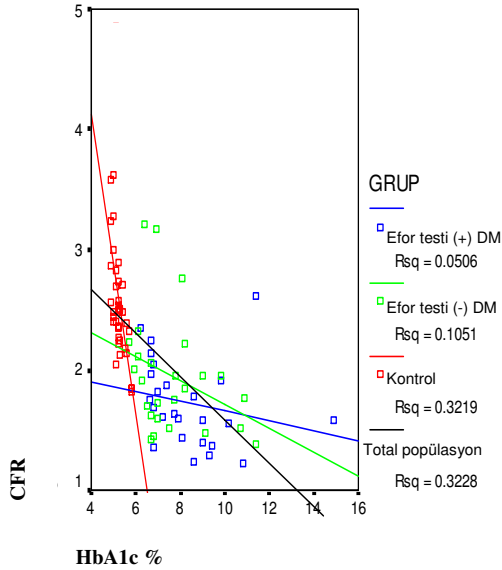
CFR değeri ile DT, HbA1c düzeyi ve İMK değeri arasında negatif korelasyon saptanmıştır (sırasıyla; r = -0.62, p<0.01; r = -0.56, p<0.01; r = -0.33, p<0.01). CFR değeri ile E/A oranı pozitif korelasyon saptanmıştır (sırasıyla; r = 0.43, p<0.01) (Şekil 18, 19, 20, 21).



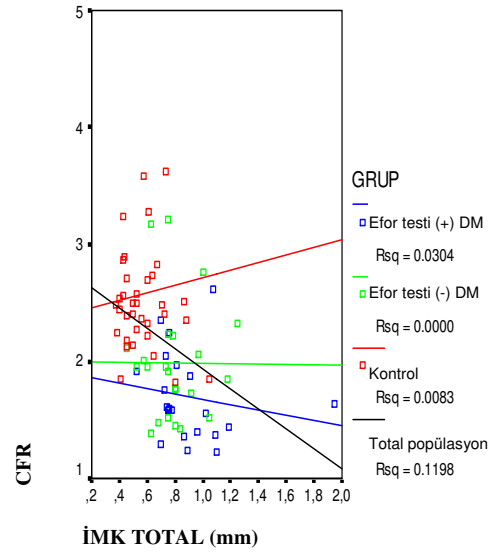
Şekil 18. CFR değeri ile E/A oranı arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($r = 0.43$, $p < 0.01$)



Şekil 19. CFR değeri ile DT arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir ($r = -0.62$, $p < 0.01$).



Şekil 20. CFR değeri ile HbA1c arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir ($r = -0.56$, $p < 0.01$)



Şekil 21. CFR değeri ile İMK değeri arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir ($r = -0.33$, $p < 0.01$).

Korelasyon

	E (cm/sn)	DT (msn)	A (cm/sn)	E/A oranı	TDIE (cm/sn)	TDIA (cm/sn)	Sm (cm/sn)	TDI E/A oranı	E/EM oranı	SISTOL- ilk (mmHg)	SISTOL- son (mmHg)	KOLESTEROL (mg/dL)	HDL (mg/dL)	LDL (mg/dL)	TG (mg/dL)	GLUKOZ (mg/dL)	IMK TOTAL (mm)
LVMİ (cm)																	
E (cm/sn)																	
DT (msn)	-,028																
A (cm/sn)	,273(*)	,606(**)															
E/A oranı	,416(**)	-,559(**)	-,718(**)														
TDIE (cm/sn)	,203	-,533(**)	-,516(**)	,600(**)													
TDIA (cm/sn)	-,229(*)	-,004	,088	-,337(**)	,142												
Sm (cm/sn)	-,111	-,221(*)	-,334(**)	,207	,647(**)	,393(**)											
TDI E/A oranı	,334(**)	-,464(**)	-,527(**)	,745(**)	,789(**)	-,495(**)	,306(**)										
E/Em oranı	,328(**)	,469(**)	,695(**)	-,385(**)	-,778(**)	-,240(*)	-,622(**)	-,536(**)									
SISTOL-ilk (mmHg)	-,008	,201	,079	-,092	-,254(*)	-,072	-,147	-,179	,133								
SISTOL-son (mmHg)	-,059	,163	,170	-,197	-,187	,162	,081	-,245(*)	,115	,666(**)							
KOLESTEROL (mg/dL)	-,157	,128	,049	-,192	-,246(*)	-,096	-,191	-,176	,132	,193	,041						
HDL (mg/dL)	-,030	,048	,067	-,091	-,177	,170	-,116	-,246(*)	,063	,114	,140	,303(**)					
LDL (mg/dL)	-,073	,001	-,027	-,056	-,157	-,168	-,179	-,063	,126	,179	,011	,857(**)	,235(*)				
TG (mg/dL)	-,112	,248(*)	,205	-,240(*)	-,184	,015	-,067	-,169	,134	-,003	-,079	,450(**)	-,229(*)	,157			
GLUKOZ (mg/dL)	-,170	,356(**)	,385(**)	-,459(**)	-,474(**)	,027	-,321(**)	-,442(**)	,352(**)	,022	,046	,365(**)	,040	,265(*)	,407(**)		
IMK TOTAL (mm)	-,245(*)	,300(**)	,322(**)	-,472(**)	-,341(**)	,055	-,185	-,364(**)	,167	,123	,181	,400(**)	,159	,154	,214	,353(**)	
CFR	-,038	-,621(**)	-,513(**)	,439(**)	,386(**)	,016	,286(**)	,350(**)	-,374(**)	-,160	-,158	-,289(**)	-,184	-,111	-,312(**)	-,435(**)	-,335(**)

İstatistiksel anlamlılık değerleri * p<0.05 ve ** p<0.01 ile gösterilmiştir.

Tablo 15. Korelasyon tablosu

TARTIŞMA

Diabetes mellitus insülinin fonksiyonu, salınımı veya her ikisindeki eksikliğe bağlı olarak karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasının bozulmasından kaynaklanan kronik hiperglisemi ile karakterize, etyolojisinde birden fazla faktörün rol aldığı bir hastalıktır. Hiperglisemi, dislipidemi, glukozüri ve bunlara eşlik eden birçok klinik ve biyokimyasal bulgu ile seyretmektedir. Diabetes mellitus aslında bulaşıcı olmayan pandemik bir koroner arter hastalığıdır. Diabetes mellitusun makrovasküler düzeyde yaptığı aterosklerozun yanında mikrovasküler komplikasyonları da çok önemlidir. Mikrovasküler komplikasyon olarak nefropati ve retinopati yapmaktadır. Diyabetik nefropati kronik böbrek yetersizliğinin sık bir nedenidir. Proliferatif retinopati ise körlüğün sık nedenlerindendir. Bu nedenle diyabete bağlı mortalitenin azaltılmasında makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlarının azaltılması çok önemlidir.

Günümüzde koroner arter hastalığı epidemik boyutlara ulaşmıştır. Koroner kalp hastalığı dünya çapında ölümün başlıca nedenidir (1). Gelecek 10 yılda yaşlanan populasyon, obezitenin artması, tip 2 diyabetin ve metabolik sendromun artması gibi nedenler kardiyovasküler risk artışına katkı sağlaması beklenmektedir (75). Diyabet için ölüm oranları 1980 yılından bu yana % 30 artmıştır (17). Diyabetik hasta grubu koroner arter hastalığının komplikasyonlarını en belirgin şekilde gösteren gruptur. Diyabetik hastalarda hastanedeki mortalite oranının çok yüksek görülmesi, primer olarak kalp yetersizliği insidansındaki artış ile ilgili olmakla birlikte katkıda bulunan faktörler arasında infarktüsün tekrar etmesi, infarktüs yayılımının geniş olması da bulunmaktadır. Koroner arter hastalığı varlığında diyabetik hastalarda kollateral damar gelişimi kapasitesi düşük olduğundan dolayı infarktüs sonrası prognoz daha kötüdür (24).

Bugün koroner arter hastalığına bağlı tüm ölümlerin % 50'sinin ani kardiyak ölüm olduğu, tüm ani ölümlerin % 80'ininde altta yatan koroner arter hastalığı olduğu ve koroner arter hastalarının % 20'sinde ilk semptomun ani ölüm olduğu bilinmektedir (76). Bu nedenle koroner aterosklerozun başlangıcının ve primer korunma stratejilerinin belirlenmesi önemlidir.

Diyabetik koroner arter hastalarının diyabetik olmayan koroner arter hastalarından çeşitli farkları mevcuttur. Diabetes mellitus aterosklerozun doğal seyrini daha da hızlandırmakta, daha yaygın aterosklerotik lezyonlar, daha yaygın ve daha fazla sayıda

koroner damar tutulumu, anlamlı derecede daha ciddi proksimal ve distal koroner damar tutulumu, plak ülserasyonu ve tromboz oluşumu yapmaktadır (5, 6, 7, 8). Diyabetik ve diyabetik olmayan hastalar benzer ilk koroner anjiyoplasti veya stent implantasyonu oranına sahip olsalar da, diyabetik hastalar daha yüksek PTCA veya stent sonrası restenoz ve daha kötü uzun dönem sonlanımına sahiptirler (77, 78). Diyabetik hastalarda sessiz iskeminin ve atipik semptomların daha sık olmasından dolayı koroner arter hastalığı daha kötü seyretmektedir (79, 80).

Diabetes mellitus artık koroner arter hastalığı için bir risk faktörü olmaktan ziyade, koroner arter hastalığı eş değeri olan bir hastalıktır (3). Bu nedenle diyabet hastalarında aterosklerozunun başlangıcı ve primer koruma stratejileri saptanmalıdır. Diyabet komplikasyonlarının temelinde endotel fonksiyon bozukluğunun olması nedeniyle bu bozukluğun erken dönemde tespit edilmesi önemlidir.

Endotel fonksiyon bozukluğu aterosklerozun gelişmesine yol açan başlıca etkindir. Diabetes mellitus varlığında endotelde homeostatik denge bozularak, vazokonstriksiyon, tromboz, düz kas hücrelerinde proliferasyon ve damar duvarında lipid birikimi meydana gelmektedir. Bu süreç aterosklerotik damar plağı oluşumu ile sonuçlanmaktadır.

Endotel fonksiyon bozukluğunun invazif olmayan yöntemlerle değerlendirilmesine yönelik son yıllarda geliştirilen ve klinik kullanıma sunulan çeşitli tetkikler bulunmaktadır. Karotis intima-media kalınlığı, brakial arter USG ile endotel bağımlı vazodilatasyonun değerlendirilmesi, transtorasik ekokardiyografi ile koroner akım rezerv ölçümü endotel fonksiyon bozukluğunu gösteren invazif olmayan tanı yöntemleridir (9, 54, 81). Bu yöntemler yüksek riskli hastalarda ateroskleroza erken evrede tespit etmek için faydalı görülmektedir. Ayrıca risk sınıflamasında ve tedavinin düzenlenmesinde faydaları vardır.

Asemptomatik tip 2 diyabetik hastalarda miyokardiyal iskemiye tespit etmek için ambulator EKG, egzersiz testi, stres ekokardiyografisi, miyokard perfüzyon sintigrafisi gibi invazif olmayan tetkikler kullanılmaktadır. Miyokard iskemisini tespit etmek için egzersiz testinin kolay uygulanabilir olması, ucuz olması, negatif öngörü değeri yüksek olması nedeni ile ilk basamak test olarak tercih edilmektedir (82). Egzersiz testinin duyarlılık ve özgüllüğünü ölçmek için yapılan 24.074 hastayı kapsayan bir meta-analizde egzersiz testinin duyarlılığı % 68, özgüllüğü % 77 olarak, doğruluk oranı % 73 olarak tespit edilmiştir (83). Egzersiz testinde asemptomatik hastalarda sessiz iskemi

gösterilmesi önemli prognostik bilgiler vermektedir. Asemptomatik 1769 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada egzersiz testinde sessiz miyokard iskemisi görülen hastalarda görülmeyenlere göre 10 yıllık süre zarfında 3,5 kat daha fazla akut koroner sendrom ve kardiyak ölüm riski yüksek bulunmuştur (84). Asemptomatik tip 2 diyabetik hastalarda ise egzersiz EKG testinin duyarlılığı % 75, özgüllüğü ise % 77 olarak bulunmuştur (85). Egzersiz testinin asemptomatik tip 2 diyabetik hastalarda koroner olaylar açısından bağımsız öngörü özelliği vardır. Sargın ve ark.'nın çalışmasında egzersiz testi ile sessiz miyokard iskemisi saptanan diyabetik hastaların % 85,5 inde koroner arter hastalığı saptanmış olup tüm diyabetiklerde sessiz miyokard iskemi oranı % 12,4 olarak tespit edilmiştir (86). Paillole ve ark.'ı diyabetik hastalardaki koroner arter hastalığı tanısı için invazif olmayan testlerin etkinliğini araştırdıkları bir çalışmada egzersiz testinin % 86 gibi yüksek negatif öngörü değerine sahip olduğunu saptamışlardır (87). Diyabetiklerde KAH tanısını dışlamak için tarama amaçlı olarak egzersiz testi ön plana çıkmaktadır. Miyokard perfüzyon sintigrafisini sessiz iskemiye saptamak için kullanmamamızın çeşitli nedenleri vardır. Diyabetik hastalardaki obezite, meme interpozisyonu, testi yorumlayan uzmanın güvenilirliği, hipertansiyon ve kardiyomiyopati gibi nedenler miyokard perfüzyon sintigrafisinde yanlış pozitif sonuçlara yol açmaktadır. Hipertansiyon, diyabete ek olarak sol ventrikül kütlelerini daha da artırarak yanlış pozitif talyum defektlerine neden olmaktadır (88). Diyabetik kardiyomiyopati, en hafif formunda bile segmental duvar bozukluklarına ya da iskemiye taklit eden talyum defektlerine neden olmaktadır (88). Bu nedenlerden dolayı çalışmamızda asemptomatik tip 2 diyabetik hastalarda sessiz iskemiye göstermek için egzersiz testini kullandık.

Çalışmamıza 3 grup hasta alınmıştır. Grup 1 daha önce tanı konmuş yapısal kalp hastalığı olmayan; standart Bruce protokolüne göre egzersiz testi yapılan ve egzersiz testinde iskemik açıdan anlamlı EKG değişikliği olmayan bireyler alınmıştır. Bu grupta 21 erkek (% 56), 16 kadın (% 44), yaş ortalaması 54 ± 3 yıl olan toplam 37 birey mevcuttu. Grup 2'de ise diabetes mellitus tanısı almış; standart Bruce protokolüne göre egzersiz testi yapılan ve iskemik açıdan anlamlı EKG değişikliği olmayan asemptomatik tip 2 diyabetik hastalar alınmıştır. Bu grupta 16 erkek (% 62), 10 kadın (% 38), yaş ortalaması 54 ± 2 yıl olan toplam 26 hasta mevcuttu. Grup 3 ise diabetes mellitus tanısı almış; standart Bruce protokolüne göre egzersiz testi yapılan ve iskemik açıdan anlamlı EKG değişikliği olan asemptomatik tip 2 diyabetik hastalar alınmıştır. Bu grupta 15

erkek (% 60), 10 kadın (% 49), yaş ortalaması 57 ± 2 yıl olan toplam 25 hasta mevcuttu. İlk istatistiksel değerlendirmede kontrol grubu ile tüm diyabetik hastaları karşılaştırılmıştır. İkinci istatistiksel değerlendirmede ise her 3 grup birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Genel olarak her 3 grup arasındaki istatistiksel değerlendirmeye bakıldığında yaş, cinsiyet, sigara kullanımı gibi değerler ve biyokimyasal parametrelerden HDL, LDL, kreatinin ve hemoglobin değerleri birbirine benzer özelliktedir (Tablo 3, Tablo 8). Kontrol grubu ile tüm diyabetik grup beden kütle indeksi açısından değerlendirildiğinde diyabetik grubun anlamlı farklılık saptanmıştır (sırasıyla; 25.6 ± 3.7 (kg/m^2), 29.4 ± 4.4 (kg/m^2), $p < 0.001$) (Tablo3). Diyabetik grubun kontrol grubuna göre beden kütle indeksinin yüksek olması beklenen bir durumdur. Obezitenin insülin rezistansına yol açma mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte yağ dokusundan salınan serbest yağ asitlerinin portal dolaşım yolu ile karaciğere gelip glukoneogenezi arttırdığı ve karaciğerde insülin etkisini azalttığı söylenmektedir. Obezitenin insülinin hedef dokulara bağlanmasını azalttığıda başka bir nedendir.

Diyabet ve sol ventrikül kütle indeksi ilişkisi:

Kontrol grubu ile tüm diyabetik grup IVS, PW (arka duvar kalınlığı), LVMI açısından karşılaştırıldığında diyabetik grupta istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla; IVS: 0.89 ± 0.08 cm ve 1.16 ± 0.18 cm, $p < 0.001$; PW: 0.85 ± 0.11 cm ve 1.03 ± 0.14 cm, $p < 0.001$; LVMI 85 ± 18 g/m^2 ve 112 ± 25 g/m^2 , $p < 0.001$) (Tablo 6). Grup 2 ve grup 3 IVS, PW açısından birbirleriyle karşılaştırıldığında grup 3 istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla; IVS: 1.11 ± 0.02 cm, 1.22 ± 0.02 cm, $p < 0.05$; PW 0.98 ± 0.02 cm, 1.07 ± 0.02 cm, $p < 0.05$) (Tablo 10). Grup 2 ile grup 3 LVMI açısından istatistiksel fark olmasa bile grup 3'ün LVMI daha fazla bulunmuştur (sırasıyla; 105 ± 4 g/m^2 , 119 ± 4 g/m^2) (Tablo 10). Çalışmalarda diyabetik hastalarda sol ventrikülde konsantrik remodelinge doğru bir seyir olduğu ve sol ventrikül hipertrofisi olduğu tespit edilmiştir (89, 90). The Strong Heart Study (SHS) sonuçlarında kontrol grubu ile diyabetik hastalar IVS, PW, LVMI açısından karşılaştırıldığında diyabetik hastalarda istatistiksel olarak sol ventrikülün daha hipertrofik olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla; IVS: 0.87 ± 0.11 cm ve 0.95 ± 0.13 cm $p < 0.0001$; PW: 0.82 ± 0.09 cm ve 0.87 ± 0.10 cm, $p < 0.0001$; LVMI: 78 ± 16 g/m^2 ve 85 ± 21 g/m^2 , $p < 0.0001$). Tip 2 diyabetin kan basıncından, yaştan bağımsız olarak sol ventrikül hipertrofisi yaptığını tespit etmişlerdir (89). Diyabetik hastalarda

epikardiyal koroner arterlerde darlık olmadan da mikrovasküler yapının bozukluğundan dolayı miyokardiyal hücrelerde hasar oluşmaktadır. Miyokartta reaktif fibrozis ve hipertrofi meydana gelmektedir. Diyabet birçok sürecin tetikleyicisidir. AGE'ler, doku anjiotensin sisteminin aktivasyonu, insülin benzeri büyüme faktörü gibi çeşitli mediyatörlerin etkileri, protein kinaz C aktivasyonu gibi birçok yolak miyokardiyal hipertrofiye katkıda bulunmaktadır (90). Grup 3'ün grup 2'ye göre diyabet süresi uzun ve diyabet regülasyonu kötü olarak saptanmıştır (Tablo 11, Tablo12). Grup 2 ile grup 3 kıyaslandığında sol ventrikül duvar kalınlıkları daha fazla olmasına rağmen LVMI açısından anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 10). Tedavi yönünden incelediğimizde iki grup arasında ACE inhibitörü kullanımı aynı olsa bile beta bloker ve kalsiyum kanal blokeri grup 3'te istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla kullanılmaktaydı (Tablo 9). Grup 3'ün antihipertansif tedavi yönünden daha iyi tedavi alıyor olması her iki diyabetik grup arasındaki sol ventrikül kütle indeksi açısından farkın artmasını engellediğini düşünmekteyiz. Hall ve ark.'ı beta bloker tedavisinin sol ventrikül hipertrofisinde regresyon yaptığını ve sol ventrikül geometrisini düzelttiğini tespit etmişlerdir (91). Grimm ve ark.'ı deneysel olarak beta bloker tedavisinin basınç ve hiperglisemi altındaki diyabetik miyokartta sol ventrikül hipertrofisini geriletmediği ve ekstraselüler matriks proteinlerini azalttığını ispatlamışlardır (92).

Diyabet ve sol ventrikül diyastolik parametrelerinin ilişkisi:

Kontrol grubu ile tüm diyabetik grubu sol ventrikül diyastolik fonksiyon parametreleri karşılaştırıldığında ise diyabetik grupta diyastolik parametrelerin IVRT haricinde bozulmuş olup relaksasyon bozukluğu gösterdiği saptanmıştır (sırasıyla; DT: 157 ± 43 ms ve 221 ± 42 ms, $p < 0.001$; IVRT: 104 ± 12 ms ve 110 ± 20 ms $p = 0.16$; E/A: 1.40 ± 0.25 ve 0.95 ± 0.25 , $p < 0.001$; E_m/A_m : 1.61 ± 0.48 ve 0.97 ± 0.31 , $p < 0.001$) (Tablo 6). Grup 2 ve 3 grup 1 ile kıyaslandığında diyastolik parametreler açısından anlamlı farklılık saptanmıştır. Grup 3'ün grup 2'ye göre diyastolik parametreleri daha kötü olmasına rağmen anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 10).

Karvounis ve ark.'ının çalışmasında sağlıklı kontrol grubu ile diyabetik grup kıyaslandığında diyabetik grupta E dalgasının azaldığını, A dalgasının arttığını, E/A oranının düştüğünü, IVRT ve deselerasyon zamanının uzadığını tespit etmişlerdir (sırasıyla; E: 72 ± 8 cm/sn ve 60 ± 10 cm/sn, $p < 0.05$; A: $68 \pm$ cm/sn ve 77 ± 7 cm/sn,

$p<0.05$; E/A: 1.06 ± 0.18 ve 0.78 ± 0.20 , $p<0.001$; IVRT: 90 ± 10 msn ve 115 ± 10 msn, $p<0.001$; DT: 180 ± 30 msn ve 240 ± 40 msn, $p<0.001$) (93). Çalışmamızda Doppler parametrelerine baktığımızda diyabet hastalarında genel olarak diyastolik fonksiyon bozukluğu tespit edilmiştir (Tablo 6). Doppler ekokardiyografi ile saptanan diyastolik fonksiyon bozukluğu diyabetin erken döneminde gözlenen bir özelliktir (33). Diyabetik kardiyomiyopati genellikle kendini başlangıçta diyastolik fonksiyon bozukluğu ile belli etmektedir. Diabetes mellitus kalp yetersizliği gelişmesi bakımından bir risk faktörüdür. Sol ventrikül diyastol sonu basınç artışı, sol ventrikül diyastol sonu hacminde azalma ve ejeksiyon fraksiyonunun normal olması ile karakterize olan diyastolik fonksiyon bozukluğu diyabetik hastalarda daha sık olmaktadır. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) isimli araştırmada her % 1'lik HbA1c yüksekliğinde kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatış veya ölüm riskinde % 12'lik bir artış saptanmıştır (94).

Endotel fonksiyon bozukluğu, metabolik değişiklikler, kollajen birikmesi, AGE'lerin etkileri nedeniyle diyabetiklerde diyastolik fonksiyon bozukluğu beklenen bir durumdur. Grup 3'ün diyastolik parameterelerinin grup 2'ye göre daha kötü olmasına rağmen anlamlı farklılık olmaması grup sayımızdaki hastaların sayısının az olmasına ve grup 3'teki hasta grubunun beta bloker kullanımının daha fazla olması gibi nedenlerden dolayı olduğunu düşünmekteyiz. Beta blokerler bildiğimiz gibi sol ventrikül remodelingini önleyen ilaçlardır. Beta bloker tedavisi sırasında diyastolik fonksiyon bozukluğunu gösteren hastalarda A dalgasının düşerek E/A oranının düzeldiği görülmüştür (95).

Diabetes mellitus ve karotis İMK ilişkisi:

Karotis intima-media kalınlığının artması yaş, diabetes mellitus, total kolesterol, sigara gibi kardiyovasküler risk faktörü ile ilişkili olup ayrıca koroner arter hastalığı ve periferik arter hastalığı prevelansları ile yakından ilişkilidir (13). İMK ≥ 1 mm olması gelecekteki miyokard infarktüsü ve inme riskindeki artışla ilişkilidir (54, 55). Koroner anjiyografide koroner aterosklerozun erken evrelerinde intimal kalınlaşma ile birlikte kompensatuvar genişlemenin olması aterosklerotik değişikliklerin görülmemesine sebep olmaktadır. Koroner aterosklerozun erken evrelerinin tespitinde karotis İMK ölçümünün

iyi bir gösterge olduğu tespit edilmiştir (12). Karotis intima-media kalınlığının kardiyak olaylar ve stroke için bağımsız risk faktörleri olduğu ispatlanmıştır (55).

Diyabetik hastalarda İMK kalınlığının artmış olduğu saptanılmıştır (56). Diyabetik olmayanlarda İMK değeri 0.66-0.85 mm iken diyabetiklerde ise 0.71-0.98 mm olarak saptanılmıştır (96). Başka bir çalışmada diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalık geçirme oranı intima-media kalınlığı ile ilişkili olarak bulunmuştur (97). The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) isimli çalışmada diyabetiklerde İMK artışının 2 kat daha hızlı ilerlediği tespit edilmiştir (98).

Çalışmamızda kontrol grubu ile tüm diyabetik grup İMK değeri açısından karşılaştırıldığında diyabetik grupta İMK değerleri anlamlı olarak belirgin artmıştır (sırasıyla; 0.57 ± 0.16 mm ve 0.84 ± 0.25 mm, $p < 0.001$) (Tablo 5). Diyabetik gruplar tek tek kontrol grubu ile karşılaştırıldığında da anlamlı farklılık bulunmuştur (Tablo 13). Grup 2 ile 3 aralarında İMK değeri açısından aralarında kıyaslandığında ise anlamlı farklılık olmasa bile grup 3'ün İMK değeri daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla; 0.79 ± 0.04 mm ve 0.90 ± 0.04 mm) (Tablo 13). Ifrim ve ark.'nın çalışmasında kontrol grubu ile diyabetik grup İMK açısından karşılaştırıldığında diyabetik hastalarda İMK değeri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla; İMK: 0.77 ± 0.06 mm ve 0.87 ± 0.07 , $p = 0.0022$) (99). The Chennai Urban Rural Epidemiology (CURE-22) isimli çalışmada kontrol grubunda İMK değeri 0.69 ± 0.12 mm, bozulmuş glukoz toleransında 0.75 ± 0.16 mm, yeni tanı konmuş diyabetiklerde 0.79 ± 0.19 mm, diyabetiklerde ise 0.87 ± 0.24 mm ($p < 0.001$) olarak bulunmuştur. Regresyon analizinde İMK değeri ile glukoz toleransının ciddiyeti arasında lineer bir ilişki bulunmuştur (100).

İMK artışı ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiyi gösteren en önemli çalışmalardan biri ARIC çalışmasıdır. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) isimli çalışmada 45-64 yaş arasındaki koroner kalp hastalığı olmayan 14.054 birey (1500 tanesi diyabet hastası) 10 yıl süre ile takip edilmiştir. İMK > 1 mm üzerinde olan bireylerde, İMK < 1 mm olan bireylere göre yeni gelişen kardiyovasküler olay riski anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Diyabetik kadınlarda kardiyovasküler olay insidansı 4 kat, erkeklerde ise 2,5 kat daha yüksek bulunmuştur (101). Falsom ve ark.'nın çalışmasında İMK kalınlığı ile kardiyovasküler olaylar açısından çok yakın bir ilişki saptanmıştır. Diyabetik kadınlarda 10 yıllık süre zarfında kardiyovasküler olay insidansı İMK değeri < 1 mm olanlarda % 15,2 iken; ≥ 1 mm olanlarda % 52,7 olarak saptanmıştır.

Aynı oran diyabeti olmayan hastalarda İMK değeri <1 mm olanlarda % 3,4 iken; ≥ 1 mm olanlarda % 10,1 olarak bulunmuştur. Diyabetik erkeklerde İMK değeri <1 mm olanlarda % 24,4; ≥ 1 mm olanlarda % 48,4 olarak saptanmıştır. Diyabetik olmayanlarda ise İMK değeri <1 mm olanlarda % 10,6; ≥ 1 mm olanlarda ise % 32,2 olarak saptanmıştır (102). Bots ve ark.'nın çalışmasında İMK 0,63 mm artışı için miyokard infarktüs riski 1,43 kat, inme riskinin 1,4 arttığı tespit edilmiştir (103). Brohall ve ark.'ının 4019 diyabetik hasta üzerinde yaptıkları meta-analiz çalışmasında diyabetik hastalarda İMK değerinin kontrol grubuna göre % 13 daha fazla olduğu ve 10 yıl içinde kardiyovasküler riskin yaklaşık % 40 daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir. Aynı meta-analizde 1110 bozulmuş glukoz toleransı olan hastada İMK değerinin kontrol grubuna göre 0,04 mm olarak daha fazla tespit etmişlerdir (104). Bu çalışmalar İMK'nın kardiyovasküler olaylar açısından risk öngörücüsünü olduğunu ve diyabetik hastalarda aterosklerozunun daha hızlı seyirli olduğunu göstermektedir.

Karotis intima-media kalınlığının artmış olması aterosklerozun subklinik bir göstergesidir (3, 101). Ayrıca, İMK değeri gelecekteki kardiyovasküler olaylar ve asemptomatik miyokardiyal iskemi ile de ilişkilidir. Nagayi ve ark.'ının çalışmasında pozitif egzersiz testi olan asemptomatik hastalarda negatif egzersiz testine göre İMK değerlerinin daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (105).

İMK değeri ile diyastolik parametreler arasındaki ilişki:

Çalışmamızda İMK değeri ile diyastolik parametreleri gösteren E dalgası arasında ($r = -0.24$, $p < 0.05$), E/A oranı arasında ($r = -0.47$, $p < 0.01$), TDI E dalgası arasında ($r = -0.34$, $p < 0.01$), TDI E/A oranı arasında ($r = -0.36$, $p < 0.01$) negatif korelasyon saptanmıştır. İMK değeri ile deselerasyon zamanı arasında ($r = 0.30$, $p < 0.01$), A dalgası oranı arasında ($r = 0.32$, $p < 0.01$) ise pozitif korelasyon saptanmıştır (Tablo 15). İMK değeri artıkça diyastolik parametreler bozulma eğilimi göstermektedir.

The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) çalışmasında kardiyovasküler riskler ve yaş ayarlandıktan sonra bile İMK değerinin artmasının sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu saptanmıştır (106).

İMK ile glukoz düzeyi arasındaki ilişki:

Çalışmamızda İMK değeri ile glukoz ve HbA1c arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (sırasıyla; $r = 0.35$, $p < 0.01$; $r = 0.43$, $p < 0.01$) (Tablo 15) (Şekil 16). İMK değeri ile HbA1c düzeyi arasında diyabet seyrinin kötü olması nedeniyle hiperglisemik bir ortam endotel fonksiyon bozukluğunun göstergesi olan İMK değerlerini artırmaktadır. HbA1c düzeyleri açısından grup 1, 2 ve 3 arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (sırasıyla; HbA1c (%): 5.54 ± 0.21 , 7.72 ± 0.26 , 9.43 ± 0.25 , $p < 0.05$) (Tablo 11). Sandler ve ark.'nın çalışmasında 800'ü diyabetik olan 3543 hasta 2 yıl boyunca takibe alınmış ve diyabetik olmayan grupta İMK progresyon hızı yıllık 0,011 mm iken diyabetik grupta İMK progresyon hızı yıllık 0,018 mm ($p < 0.03$) olarak bulunmuştur. HbA1c düzeyi ile İMK progresyonu arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($r = 0.08$; $p < 0.0001$) (107). Tip 2 diyabetli hastalarda total ve LDL kolesterol konsantrasyonları, diyabet olmayan hastalardakine yakın olmakla birlikte farklı mekanizmalarla (okside LDL gibi) önemli risk faktörleri haline gelmektedir (15, 108). LDL'nin değişikliğe uğramış şekli, aterogenezin en erken döneminde bile önemli rol oynayabilmektedir.

Diyabet ile CFR arasındaki ilişki:

Diyabetik hastalarda belirgin koroner arter hastalığı olmadan çok önce endotel fonksiyon bozukluğu başlamaktadır (47). Diyabetik hastalarda koroner mikrosirkulasyonun yapısı bozulmuştur. Endotel fonksiyon bozukluğuna rağmen diyabetik kişilerde bazal koroner kan akımı normal ya da hafifçe artmıştır (109). Diyabet oluşumundan kısa bir süre sonra doku kan akımlarında artma olmaktadır. İnsülin yetersizliği veya etkisizliği nedeni ile insülin karşıtı sistem aktivasyonu sonucu kanda yüksek miktarlarda olan büyüme hormonu, glukagon ve kortizol vazodilatör etki yaparak dokularda kan akımının artmasına neden olmaktadır. Çalışmamızda diyabetik hastalar ile kontrol grubunun bazal diyastolik akımları arasında fark saptanmamıştır (Tablo 14). Diyabetik hastalarda endotel fonksiyonun bozukluğunun NO sentazın salınması ve sentezindeki bozulmayı gösteren çalışmalardan bir tanesi de Kawata ve ark.'nın çalışmasıdır. Bu çalışmada NO sentazın inhibitörü olan serum asimetrik dimetil arginin (ADMA) ile CFR arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. CFR değeri ile serum ADMA konsantrasyonu arasında negatif korelasyon tespit etmişlerdir ($r = -0.57$, $p < 0.01$) (110).

Trantorasik ekokardiyografik yöntemle elde ettiğimiz CFR ölçümü ile invazif olarak ölçülen CFR benzer özellikler göstermektedir. Hozumi ve ark.'ı 6'sının LAD'sinde ciddi darlık olan 23 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada invazif olarak ölçülen CFR ile TTE ile ölçülen CFR'nin yüksek oranda korelere olduğunu tespit etmişlerdir ($r = 0.94$, $y = 0.95x + 0.21$) (111). Aynı şekilde yapılan başka çalışmalarda da intrakoroner Doppler guidewire ile ölçülen CFR ve ninvazif olmayan yöntemlerle ölçülen (PET, TTDE) CFR arasında paralellik olduğu gösterilmiştir (112, 113, 114).

Çalışmamızda ilk önce kontrol grubunu tüm diyabetik grupla karşılaştırdık. Kontrol grubunun CFR değeri tüm diyabetik gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (sırasıyla; CFR: 2.59 ± 0.57 ve 1.81 ± 0.46 , $p < 0.001$) (Tablo 7). Grup 1'in CFR değeri grup 2 ve 3'e göre anlamlı olarak daha yüksekti. Grup 2 ve 3 arasında anlamlı fark olmasa bile CFR grup 3'te daha düşük bulunmuştur (sırasıyla; CFR: 2.59 ± 0.08 , 1.94 ± 0.09 , 1.68 ± 0.10) (Tablo 14). Kranidis ve ark.'ı egzersiz testi negatif KAH olmayan 32 diyabetik hastayla ve egzersiz testi negatif 27 kontrol bireyinde transözofageal ekokardiyografi ile proksimal LAD koroner akım rezervini değerlendirmişlerdir. İki grupta yaş, sol ventrikül diyastolik sonu çapı, sol ventrikül sistol sonu çapı, interventriküler septum ve arka duvar kalınlığı, bazal LAD diyastolik akım hızı benzer bulunmuş. Dipiridamol infüzyonu sonucu diyabetik hasta grubunda CFR anlamlı olarak daha düşük bulunmuş (sırasıyla; CFR: 1.946 ± 0.743 , 2.81 ± 0.345 , $p < 0.001$) (69).

Diyabetik hastaların mikrovasküler yatağın vazodilatasyonunda bozulma vardır. Endotele bağlı olmayan bir koroner vazodilatör infüzyonu sırasında (papaverin, dipiridamol, adenozin) maksimal koroner kan akımı ölçüldüğünde diyabetik kişilerde diyabetik olmayanlara göre daha az artma, ya da koroner akım rezervi azalmış olarak görülmektedir (115, 116). Koroner akım rezervi azalması epikardiyal stenoz olmadan da olmaktadır. Mikrovasküler hastalık varlığında da CFR azalmaktadır. Nishino ve ark.'ının çalışmasında koroner anjiyografisi normal olan ama mikrovasküler hastalığın klinik göstergesi retinopati olan diyabetik hastalarda CFR'yi kontrol grubuna göre daha düşük saptamışlardır (sırasıyla; 1.4 ± 0.4 ve 2.1 ± 0.5 , $p < 0.01$) (117). CFR azalması epikardiyal arterlerde önemli bir darlık olmasa bile kardiyovasküler olaylar açısından risk teşkil etmektedir (67). Yokoyama ve ark.'ı miyokard perfüzyon sintigrafisi ile asemptomatik tip 2 diyabetik hastalarda miyokardiyal akım rezervi incelemesi yapmışlardır. Kontrol grubu

ile diyabetik grup arasında bazal miyokardiyal kan akımı açısından fark bulunmamış fakat hem hiperemik miyokardiyal kan akımı hem de miyokardiyal akım rezervi kontrol grubunda diyabetik gruba göre daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla; Hiperemik miyokardiyal kan akımı (100 gr): 262 ± 120 ml/dak ve 184 ± 99 ml/dak; miyokardiyal akım rezervi: 3.18 ± 0.79 ve 2.35 ± 0.84 , $p < 0.05$) (118). Diyabetli hastalarda endotel fonksiyon bozukluğu yanında dislipidemide CFR'yi düşürmektedir. LDL kolesterol molekülleri oksidatif stres durumunda kolayca okside olmaktadır. Oksitlenmiş LDL endotel hücrelerine etki ederek vazodilatasyonu engellemektedirler. Raitakari ve ark.'nın çalışmasında genç sağlıklı bireylerde okside LDL'nin miyokardiyal akım rezervini düşürdüğü gösterilmiştir. Okside LDL düzeyi ile miyokardiyal akım rezervi arasında negatif korelasyon ($r = -0.35$, $p = 0.01$), İMK arasında ise pozitif korelasyon tespit etmişlerdir ($r = 0.51$, $p < 0.001$) (119).

CFR ile glukoz düzeyi arasındaki ilişki:

Çalışmamızda CFR değeri ile glukoz ve HbA1c düzeyi arasında negatif korelasyon saptanmıştır (sırasıyla; $r = -0.43$, $p < 0.01$; $r = -0.56$, $p < 0.01$). (Tablo 15) (Şekil 20). Fujimoto ve ark.'nın çalışmasında oral glukoz yüklenmesi yapılan sağlıklı deneklerde CFR değerinin 4.4 ± 0.7 'den 3.8 ± 0.7 'ye azaldığını tespit edilmiş ($p < 0.001$). Böylece bu çalışmada akut hiperglisemi ile oluşan akut oksidatif stresin endotel bağımlı vazodilatasyonu engellediği anlaşılmıştır (120).

Hiperglisemi diyabetik hastalarda endotel fonksiyonun bozukluğunda majör rol oynamaktadır. Miyazaki ve ark.'ı çalışmalarında glukoz düzeyleri tedavi ile 270 ± 106 mg/dl'den 116 ± 39 mg/dl'ye indirilen diyabetik hastalarda CFR'nin yükseldiğini saptamışlardır (sırasıyla; CFR: 2.47 ± 0.55 ve 2.98 ± 0.56 $p < 0.001$) (121). Hiperglisemi endotel bağımlı vazodilatasyonu bozmaktadır. Hipergliseminin düzeltilmesi mikrovasküler yataktaki arteriyollerin endotel bağımlı vazodilatasyonunun düzeltilmesine katkıda bulunarak CFR'yi yükseltmektedir.

Egzersiz testi pozitif hastaların koroner anjiyografi sonuçları ile CFR değerlerinin karşılaştırılması:

Koroner anjiyografi aterosklerotik plak lümen içine geliştiği zaman lezyonu gösteren bir invazif yöntemdir. Aterosklerozun başlangıç safhasında koroner anjiyografi

herhangi bir bulgu vermez. Koroner damarlardaki erken aterosklerotik plakları IVUS ile değerlendirmek mümkündür. Verna ve ark.'ı miyokard perfüzyon sintigrafisinde iskemi tespit edilen ve koroner anjiyografisi normal olan hastalara yapılan IVUS tetkikinde hassas plak tespit etmiş ve invazif CFR ölçümünün bu hastalarda hassas plağın iyi bir öngörücüsü olduğunu göstermişlerdir (122). Caiati ve ark.'ının çalışmasında LAD'de % 70'in üzerinde darlık olanlarda TTE ile ölçülen CFR <2 olduğunda % 86 duyarlılık, % 90 özgüllük ile KAH saptanmış (123).

Çalışmamızda grup 3'de efor testi pozitif olan 23 hastaya koroner anjiyografi yapılmıştır (Tablo 16). İki hasta koroner anjiyografi olmak istememiştir.

Tablo 16: *Efor testi pozitif olan hastaların koroner anjiyografi sonuçları:*

LEZYON	Hasta sayısı	KARAR	CFR
LAD < % 50	4	Medikal	1.90
LAD dışı arterlerde < % 50	3	Medikal	1.86
LAD ve diğer arterlerde < % 50	2	Medikal	1.97
LAD arterde % 50-70	2	Medikal	1.75
LAD % 70 ve diğer arterlerde darlık	1	Medikal	1.36
LAD dışı arterlerde > % 70	1	Medikal	1.30
LAD arterde > % 70	1	PCI	1.75
LAD dışı arterlerde > 70	4	PCI	1.86
LAD > % 70 ve diğer damarlarda darlık	5	CABG	1.44

Koroner akım rezervi endotel fonksiyon bozukluğunu göstermekle beraber koroner arter darlıklarından da etkilenir. Koroner arter darlığı % 85'in üzerine çıkmadıkça bazal akım hızı değişmemektedir. Hiperemik faz ise koroner arterde % 50 darlıktan sonra bozulmaya başlamaktadır (124). CFR ölçümü LAD üzerinden yapıldığı için LAD üzerindeki darlıklar CFR akımını belirgin etkilememektedir (10). Fakat CFR değeri ile epikardiyal darlık derecesi arasında bir korelasyon kurulması zordur. Çünkü darlığın geometrik özellikleri, koroner kollateral sirkülasyonun varlığı, mikrovasküler yatağın durumu, miyokardiyal ekstrasvasküler komponentin koroner rezistansa katkısı, darlık sonrasındaki miyokartta nekrotik dokunun varlığı, makrovasküler ve mikrovasküler spazm, anti iskemik tedavi alıp almadığı gibi faktörlerden etkilendiği için korelasyon

kurulması mantıklı gibi durmamaktadır (10). Ateroskleroza erken evrede yakalamak amacımız olduğundan epikardiyal koroner arterde darlığın olması hedefimizi değiştirmez. Koroner anjiyografi veya egzersiz testi ile tespit edilmeyen endotel fonksiyon bozukluğu CFR'nin azalması nedeniyle aterosklerozun daha erken evrede saptanması mümkün olacaktır.

CFR prognostik değeri olan bir parametredir. Efor testi nasıl prognostik değer veriyorsa koroner akım rezervi ölçümü de o şekilde prognostik değer vermektedir. Cortigiani ve ark.'ının çalışmasında 270 tanesi diyabet olan 1130 koroner arter hastası 16 ay süre ile takibe alınmıştır. Yapılan analizde kardiyovasküler olaylar gelişme açısından bakıldığında bağımsız prognostik değer taşıyan parametreler olarak yaş ($p=0.02$), duvar hareket bozukluğu ($p=0.05$), anormal CFR değeri ($p<0.0001$) bulunmuştur. CFR ≤ 2 'den küçük olan hastalarda CFR >2 'den büyük olan hastalara göre diyabet olsun veya olmasın kardiyovasküler olay geçirme ihtimali anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.0001$). CFR değeri normal olan hastalarda kardiyovasküler olay geçirme ihtimali diyabetiklerde % 2,2 diyabetik olmayanlarda ise % 2,0 bulunmuştur ($p=0.8$). CFR değeri düşük olan diyabetik hastalarda ise kardiyovasküler olay oranı % 9,3; CFR değeri düşük olan diyabetik olmayan hastalarda ise yıllık kardiyovasküler olay oranı % 5,1 olarak bulunmuş (125). CFR'nin düşük olması LAD tutulumuna bağlı olmadan da tek başına prognostik değer taşımaktadır. Rigo ve ark.'ının çalışmasında CFR değeri <2 olanlarda LAD arterin tutulduğu veya diğer damarların tutulduğu hastalarda kardiyovasküler olay insidansı üç sene sonunda aynı bulunmuştur (126).

Epikardiyal arterde darlık olmaması dokulara yeterli oksijeninin gittiğini göstermez. Perkütan koroner anjiyoplasti ile açılmış olan arterin sonrasındaki mikrovasküler yatağın hasarlı olması miyokardiyal canlılığı etkileyecek ve sol ventrikül remodelingine sebep olacaktır. Rigo ve ark.'ının akut anterior MI'lı hastalarda PTCA sonrası çalışmasında takip sonucunda CFR'si düşük olan grupta sol ventrikül remodeling gelişiminin daha fazla olduğunu saptamışlardır (127).

CFR ile diyastolik parametreler arasındaki ilişki:

Çalışmamızda CFR ile E/A oranı, TDIE, TDI E/A oranı arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (sırasıyla; $r = 0.43$, $p<0.01$; $r = 0.38$, $p<0.01$; $r = 0.35$, $p<0.01$) CFR ile DT, A dalga hızı arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır (sırasıyla; $r = -$

0.62, $p<0.01$; $r = -0.51$, $p<0.01$) (Tablo 15). Galderisi ve ark.'ı CFR ile TDI E/A oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptamışlardır ($r = 0.62$, $p<0.0005$) (128, 129). Bu durum sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğunda artmış sol ventrikül diyastol sonu basıncının koroner perfüzyon basıncını azaltması, koroner akımı olumsuz etkilemesi ve artmış sol ventrikül kas kütlesi nedeniyle mikrovasküleritede bozulmanın daha belirgin olması mekanizmasıyla açıklanmaktadır. Diyastolik fonksiyon bozukluğunda CFR'nin azalması beklediğimiz bir durumdur çünkü CFR diyastolik pik akım hızlarından elde edilen bir parametredir.

CFR değeri ile İMK'nın karşılaştırılması:

Çalışmamızda karotis arter İMK ile CFR'yi karşılaştırdık. İki parametre arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır (Tablo 15) (Şekil 21, $r = -0,33$, $p<0.01$). Güllü ve ark.'ının çalışmasında sağlıklı bireylerde karotis arter İMK'nın CFR'nin bağımsız öngörücüsü olduğu öne sürülmüş ve İMK ile CFR arasında negatif korelasyon saptanmıştır ($r = -0,41$, $p<0.01$) (130). Takıuchi ve ark.'ının çalışmasında CFR ile İMK arasında ($r = -0.47$, $p<0.0001$) negatif korelasyon saptanmıştır. İMK'nın CFR'nin bağımsız öngörücüsü olduğunu ispat etmişlerdir (131). Campuzano ve ark.'ının çalışmasında CFR ile İMK arasında negatif korelasyon saptamışlardır ($r = -0.38$, $p<0.0001$) (132).

Diyabetik hastalarda ateroskleroz hızlı bir seyir izlemektedir. Çalışmamızda diyabetik hastaların egzersiz testi negatif veya pozitif olsun bazal koroner akımlarında azalma saptanmıştır. Egzersiz testinin negatif olması aterosklerotik sürecin başlamadığı anlamına gelmemelidir. Egzersiz testi negatif olan grupta CFR kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır (Tablo 14). Diabetes mellitusta endotel fonksiyon bozukluğu epikardiyal koroner arterlerde darlık yapmadan mikrovasküler yatakta hasar yaparak CFR'yi azalttığı ve sol ventriküler fonksiyon bozukluğuna yol açtığı bilinmektedir (117). Egzersiz testi negatif olan diyabetik hastalarda CFR'nin azalması endotel fonksiyon bozukluğunu göstermektedir (133). Sessiz iskemiye gösterdiğimiz egzersiz testi pozitif olan diyabetik grupta istatistiksel olarak anlamlı çıkmasada CFR egzersiz testi negatif olan diyabetik gruba göre daha düşük saptanmıştır (Tablo 14). İstatistiksel farklılığın çıkmamasının sebebini çalışmamızdaki hasta sayımızın az olması sebebiyle olduğunu düşünmekteyiz. CFR negatif öngörü değeri yüksek olan bir testtir. CFR'nin normal olması hastanın endotel fonksiyonları açısından sağlam olduğunu göstermekle birlikte CFR'nin

düşük olması hastanın mikrovasküler düzeyde ve/veya makrovasküler düzeyde sorun olduğunu göstermektedir (10). Risk sınıflaması, erken tanı, prognostik değer verme, medikal tedaviyi yönlendirme, invazif girişim kararı açısından CFR, İMK kalınlığı ve FMD gibi endotel fonksiyonlarını değerlendireceğimiz invazif olmayan yöntemlere ihtiyacımız bulunmaktadır. İlerleyen medikal tedavilere ve sürekli yenilenen perkütan girişim yöntemlerine rağmen koroner arter hastalığı sıklığı artmaktadır.

Sonuç olarak, diyabetik hastalarda ateroskleroza erken dönemde belirgin koroner arter hastalığı gelişmeden veya AMİ geçirilmeden teşhis etmek zorundayız. Çünkü diyabetik hastalarda sessiz iskemi daha fazladır. Aynı zamanda diyabetik hastaların kardiyovasküler olayları diyabetik olmayan koroner arter hastalarına göre daha sık ve daha kötü seyirlidir (6, 24). Diyabetik hastaların hızlı ilerleme gösteren ateroskleroza karşı erken teşhis ve tedavi büyük öneme sahiptir. Klasik risk skorlaması yaparken kullandığımız sigara, yaş, kolesterol düzeyi, kan basıncı düzeyi gibi parametrelere CFR, FMD ve İMK ölçümü gibi invazif olmayan yöntemlerinde göz önüne alınmasını gerektiğini düşünmekteyiz. Özellikle diabetes mellitus gibi koroner arter hastalığı eş değeri olan bir hastalıkta bazal risk skorlamasının yanında subklinik ateroskleroz göstergesi olan İMK ölçümünün ve endotel fonksiyon bozukluğu göstergesi olan CFR değerinin katılması gerektiğini düşünmekteyiz. Diyabetik hastaların gelecekte karşılaştığı kardiyovasküler olayları öngörmek komplikasyonları önlemek, mortalite ve morbiditeyi azaltmak büyük önem taşımaktadır.

Sonuçta, çalışmamızda özellikle yüksek risk altında olan asemptomatik diyabetik hastalarda ateroskleroza erken teşhis ve tedavisinde invazif olmayan bir yöntem olarak CFR ölçümünün güvenilir bir yöntem olabileceği sonucuna varılmıştır. Fakat benzer hasta grubunda yöntemin güvenilirliğinin tam olarak gösterilmesi için daha geniş ölçekli yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Endotel fonksiyon bozukluğu aterosklerozun gelişmesinde en başta gelen sebeplerdendir. Koroner anjiyografi koroner arterlerde darlığı göstermede altın standart olmasına rağmen koroner dolaşımın fizyolojisi konusunda yeterli bilgi sağlayamaz. Transtorasik Doppler ekokardiyografi (TTDE) ile koroner akım rezervinin (CFR) ölçümü hem epikardiyal hem de mikrovasküler düzeyde koroner arter dolaşımı hakkında bize oldukça önemli bilgiler verdiği çalışmalarda gösterilmiştir. Karotis arterde intima-media kalınlığı (İMK) ölçümü ise erken aterosklerotik değişikliklerin değerlendirilmesinde kullanılan invazif olmayan bir yöntemdir.

Amacımız, tip 2 diyabetik hastalarda iskemik semptomlar olmamasına rağmen epikardiyal koroner arter fonksiyon bozukluğunun ve mikrovasküler dolaşımdaki bozulmanın transtorasik ekokardiyografiyle CFR ölçümü ile tespit edilmesi ve karotis arter İMK'nın artmış olduğunun gösterilmesi idi.

Çalışmaya İstanbul Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda diabetes mellitus tanısı konan 51 birey alınmıştır. Egzersiz testi standart Bruce protokolüne göre maksimal düzeyde yapılmıştır. Hiçbir hastada egzersiz testi için engel oluşturacak klinik veya elektrokardiyografik patoloji (sol dal bloğu, pace ritmi, preeksitasyon sendromu, atriyal fibrilasyon) yoktu. Pozitiflik kriteri olarak en az 2 komşu taraf veya ekstremitede derivasyonunda J noktasından 80 msn sonra en az 1 mm'lik horizontal veya aşağı eğilimli ST depresyonu pozitiflik kriteri olarak alınmıştır. Diyabetik grupta egzersiz testinde iskemik açıdan anlamlı EKG değişikliği olmayan 26 birey; iskemik açıdan anlamlı EKG değişikliği olan 25 birey tespit edilmiştir. Kontrol grubu olarak daha önce tanı konmuş yapısal kalp hastalığı olmayan; standart Bruce protokolüne göre egzersiz testi yapılan ve egzersiz testinde iskemik açıdan anlamlı EKG değişikliği olmayan 37 birey alınmıştır.

Tüm olguların sol ventrikül konvansiyonel ekokardiyografik ölçümleri yapıldı. Sol ventrikül kütle indeksi (LVMI) hesaplandı. Sol ventrikül diyastolik fonksiyon parametreleri (E/A oranı, DT, IVRT, TDİ E/A oranı) ölçüldü. Karotis arter intima-media kalınlığı (İMK) ölçüldü. TTDE ile LAD distalinden bazal ve dipiridamol sonrası koroner akım hızları ölçüldü ve CFR hesaplandı.

Diyabetik grubun diyastolik parametreleri genel olarak bozulmuş olup relaksasyon bozukluğu saptandı. Her iki grup arasında IVRT haricinde diyastolik fonksiyon

bozukluğunu gösteren parametreler açısından anlamlı farklılık saptandı. Sol ventrikül kütlesi ve sol ventrikül kütle indeksi diyabetik grupta anlamlı olarak yüksek bulundu.

İMK, diyabetik grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Kontrol grubunun İMK'sı 0.57 ± 0.16 mm ve diyabetik grubun İMK'sı 0.84 ± 0.25 mm idi. CFR, diyabetik grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. Kontrol grubunun CFR'si 2.59 ± 0.57 ve diyabetik hasta grubunun 1.81 ± 0.46 idi. Her iki grup arasında CFR yönünden anlamlı farklılık saptandı. Aynı zamanda CFR değeri egzersiz testi pozitif olan diyabetik grupta egzersiz testi negatif olan diyabetik gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olmasada düşük tespit edilmiştir. Egzersiz testi negatif olan grubun CFR'si 1.94 ± 0.09 ve egzersiz testi pozitif olan grubun CFR'si 1.68 ± 0.10 idi. İMK değeri ile HbA1c arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($r = 0.43$, $p < 0.01$). CFR değeri ile HbA1c değeri arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir ($r = -0.56$, $p < 0.01$). CFR ile İMK arasında negatif korelasyon tespit edildi ($r = -0.33$, $p < 0.01$).

Özellikle diabetes mellitus gibi koroner arter hastalığı eş değeri olan bir hastalıkta bazal risk skorlamasının yanında subklinik ateroskleroz göstergesi olan İMK ölçümünün ve endotel fonksiyon bozukluğu göstergesi olan CFR değerinin katılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda özellikle yüksek risk altında olan asemptomatik diyabetik hastalarda aterosklerozun erken teşhis ve tedavisinde invazif olmayan bir yöntem olarak CFR ölçümünün güvenilir bir yöntem olabileceği sonucuna varılmıştır. Fakat benzer hasta grubunda yöntemin güvenilirliğinin tam olarak gösterilmesi için daha geniş ölçekli yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1-) Murray C. J., Lopez A. D.: Mortality by cause for eight regions of the world. Global Burden of Disease Study. Lancet. 349:1269-1276; (1997).

- 2-) Stamler J., Valente A. J. et al.: Pathogenesis of the atherosclerotic lesion: Implication for diabetes mellitus. Diabetes care. 15:1156-1167; (1992).

- 3-) Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, evaluation and treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. Vol 285, No. 19:2486-2497; (2001).

- 4-) American Diabetes Association: Consensus statement: Role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes. Diabetes care. 16:72-78; (1993).

- 5-) Waller B. F., Palumbo P. J. et al.: Status of coronary arteries at necropsy in diabetes mellitus after diabetes mellitus after age 30 yeras: Analysis of 229 diabetic patients with and without evidence of coronary heart disease and comprasion to 183 control subjects. Am J Med. 69:498-506; (1980).

- 6-) Granger C. B., Califf R. M., Young S., Candela R., Samaha J., Worley S., Kereiakes D. J., Topol E. J.: Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. The Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group. J Am Coll Cardiol. 21:920-925; (1993).

- 7-) Stein B., Weintraub W. S. et al.: Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coroner angioplasty. Circulation. 91:979-989; (1995).

- 8-)** Silvia J. A., Escobar A. et al.: Unstable angina: A comparison between diabetic and non-diabetic patients. *Circulation*. 92:1731-1736; (1995).
- 9-)** Dimitrow P. P., Galderisi M., Rigo F.: The non-invasive documentation of coronary microcirculation impairment: role of transthoracic echocardiography. *Cardiovascular Ultrasound*. 3(18):1-9; (2005).
- 10-)** Rigo F.: Coronary flow reserve in stress-echo lab. From pathophysiologic toy to diagnostic tool. *Cardiovascular Ultrasound*. 3:8; (2005).
- 11-)** Simon A., Gariépy J., Chiori G., Megninén J. L., Levenson J.: Intima media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *Journal of Hypertension*. 20:159-169; (2002).
- 12-)** Amato M., Montorsi P., Ravani A., Oldani E., Galli S., Ravagnani P. M., Tremoli E., Baldassare D.: Carotid intima-media thickness by B-mode ultrasound as surrogate of coronary atherosclerosis. Correlation with quantitative coronary angiography and coronary intravascular ultrasound findings. *Eur Heart J*. 28(17): 2094-2101; (2007).
- 13-)** Grobbee D. E., Bots M. L.: Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J Intern Med*. 236:567-573; (1994).
- 14-)** Diagnosis and classification of diabetes mellitus. By diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 27:5-10; (2004).
- 15-)** Stamler J., Vaccora O., Neaton J. D., Wentworth D.: Diabetes, other risk factors, and 12 year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 16:434-444; (1993).
- 16-)** Bauters C., Lamblin N., McFadden E. P., Van Belle E., Millaire A.: Influence of diabetes mellitus on heart failure risk and outcome. *Cardiovasc Diabetol*. 2:1; 1475-2480 (2003).

- 17-)** McKinlay J., Marceau L.: US public health and the 21st century: Diabetes mellitus. *Lancet*. 356:757-761; (2000).
- 18-)** American Heart Association: Heart Disease and Stroke Statics-2004 update. Dallas, American Heart Association. (2004).
- 19-)** Donahue R. P., Orchard T. J.: Diabetes mellitus and macrovascular complications. An epidemiological perspective. *Diabetes Care*. 15:1141-1155; (1992).
- 20-)** Haffner S. M., Lehto S. et al.: Mortality from coronary heart disease in subjects with diabetes and non-diabetic subjects with and with out prior myocardial infarction. *N Eng J Med*. 339:229-234; (1998).
- 21-)** Savage M. P., Krolewski A. S. et al.: Acute myocardial infarction in diabetes mellitus and significance of congestive heart failure as prognostic factor. *Am J Cardiol*. 62:665-669; (1988).
- 22-)** Satman I., Yılmaz T., Sengul A., Salman S., Salman F., Uygur S., Bastar I., Tutuncu Y., Sargin M., Dinccag N., Karsıdag K., Kalaca S., Ozcan C., King H. and the TURDEP Group: Population-based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care*. 25:1551-1556; (2002).
- 23-)** Beckman J. A., Creager M. A., Libby P.: Diabetes and atherosclerosis. Epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*. 287:2570-2581; (2002).
- 24-)** Abacı A., Oguzhan A., Kahraman S, Eryol N. K., Unal S., Arinç H, Ergin A.: Effect of diabetes mellitus on formation of coronary colleteral vessels. *Circulation*. 99:2239-2242; (1999).

- 25-)** Malmberg K., Yusuf S., Gerstein H. C., Brown J., Zhao F., Hunt D., Piegas L., Calvin J., Keltai M., Budaj A.: Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation*. 102:1014-1019; (2000).
- 26-)** Moreno P.R., Murcia A.M., Palacios I.F., Leon M.N., Bernardi V.H., Fuster V., Fallon J.T.: Coronary composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from patients with diabetes mellitus. *Circulation*. 102:2180-2184; (2000).
- 27-)** Greene D. A.: Acute and chronic complications of diabetes mellitus in older patients. *American J Med*. 80:39-52; (1985).
- 28-)** Kannel W. B., McGee D.: Diabetes and cardiovascular disease: The Framingham Study. *J Am Med Assoc*. 241:2035-2038; (1979).
- 29-)** Fox C. S., Coady S., Sorlie P. D. et al. Increasing cardiovascular diseases burden to diabetes mellitus: The Framingham Heart Study. A cohort study showing an increase in the proportion of cardiovascular diseases which can be attributed to diabetes mellitus over the last 50 years. *Circulation*. 115:1544-1550; (2007).
- 30-)** Kannel W. B., Hjortland M., Castelli W. P.: Role of diabetes in congestive heart failure: The Framingham Study. *Am J Cardiol*. 34:29-34; (1974).
- 31-)** Avendano G. F., Agarwal R. K., Bashey R. I.: Effects of glucose intolerance on myocardial function and collagen-linked glycation. *Diabetes*. 48:1443-1447; (1999).
- 32-)** Koya D, King G. L. et al. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes*. 47:859-866; (1998).

- 33-)** Borow K. M., Jaspan J. B., Williams K. A.: Myocardial mechanics in young adult patients with diabetes mellitus: Effects of altered load, inotropic state and dynamic exercise. *J Am Cardiol.* 5:1508-1517; (1990).
- 34-)** Monteagudo P. T., Moises V. A., Kohlmann O., Ribeiro A. B., Lima V. C., Zanella M. T.: Influence of autonomic neuropathy upon left ventricular dysfunction in insulin-dependent diabetic patients. *Clin Cardiol.* 23:371-375; (2000).
- 35-)** Ewing J. D., Page M. M., Cambridge J., Watkins P. J.: Diabetic autonomic neuropathy: The diagnostic value of heart rate monitoring. *Diabetologia.* 18:471-478; (1980).
- 36-)** Rollins M. D., Jenkins J. G., Carson D. J., McClure B. G., Mitchell R. H., Imam S. Z.: Power spectral analysis of the electrocardiogram in diabetic children. *Diabetologia.* 35:452-455; (1992).
- 37-)** Detrona R., Gianrossi R., Froelicher V.: The diagnostic accuracy of the exercise electrocardiogram: A meta-analysis of 22 years of research. *Prog Cardiovasc Dis.* 32: 173-206; (1989).
- 38-)** Kannel W. B., Abbott R. D.: Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction. An update on the Framingham study. *N Eng J Med.* 311:1144-1147; (1984).
- 39-)** Faglia E., Favales F., Calia P., Paleari F., Segalini G., Gamba P., Rocca A. et al.: Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MiSAD) Group. Prevalence of unrecognized silent myocardial ischemia and its association with atherosclerotic risk factors in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 79:134-139; (1997).
- 40-)** Marchant B., Umachandran V., Stevenson R.: Silent myocardial ischemia: Role of subclinical neuropathy in patients with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 22:1433-1437; (1993).

- 41-)** Nesto R. W., Phillips R. T., Kett K. G.: Angina and exertional myocardial ischemia in diabetic and non-diabetic patients: Assessment by exercise thallium scintigraphy. *Ann Intern Med.* 108:170-175; (1988).
- 42-)** Wackers F. J. T., Joung L. H., Inzuncchi S. E. et al.: Detection on silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjets. The DIAD study. *Diabetes Care.* 27:1954-1961; (2004).
- 43-)** Janand-Delenne B., Savin B., Habib G. et al.: Silent myocardial ischemia in patients with diabetes. Who to screen. *Diabetes Care.* 22:1396-1400; (1999).
- 44-)** Faerman I., Faccio E., Milei J.: Autonomic neuropathy and painless myocardial infarction in diabetic patients. Histologic evidence on their relationship. *Diabetes* 26:1147-1158; (1977).
- 45-)** Schulze F., Lenzen H. et al.: Asymmetric dimethyl arginine is an independent risk factor for coronary heart disease: Results from the multicenter Coronary Artery Determination investigating the influence of ADMA concentration (CARDIAC) study. *Am Heart J.* 152 (3):493-498; (2006).
- 46-)** Golfman L. S., Hata T., Beamish R. E., Dhalla N. S.: Role of endothelin in heart function in health and disease. *Can J Cardiol.* 9:635-653; (1993).
- 47-)** Thorne S., Mullen M. J., Clarkson P. et al: Early endothelial dysfunction in adults at risk from atherosclerosis: Different responses to L-arginine. *J Am Coll Cardiol.* 32:110-116; (1998).
- 48-)** Ludmer P. L., Selwyn A. P., Shook T., Wayne R. R.: Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Eng J Med.* 315:1046-1051; (1986).

- 49-)** Davignon J., Ganz P.: Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 109:3-29-32; (2004).
- 50-)** Dimitrow P. P.: Transthoracic Doppler echocardiography non-invasive diagnostic window for coronary flow reserve assessment. *Cardiovasc Ultrasound*. 1:4; (2003).
- 51-)** Zeiher A. M., Drexler H., Wollschlager H., Just H.: Modulation of coronary vasomotor tone in humans: Progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation*. 83:391-401; (1991).
- 52-)** Erick Alexanderson, Rodriguez-Valero M., Martinez A., Calleja R., Lamothe P. A., Carlos S., Garcia-Rojas L., Talayero J. S., Cruz P., Meave A., Alexanderson G. Endothelial dysfunction in recently diagnosed type 2 diabetic patients evaluated by PET. *Mol Imaging Biol*. 3:1137-1140; (2008).
- 53-)** Furberg C. D., Byington R. P., Craven T. E.: Lessons learned from clinical trials with ultrasound end-points. *J Intern Med*. 236:575-580; (1994).
- 54-)** Howard G., Sharrett A. R., Heiss G. et al.: Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. *Stroke*. 24:1297-1304; (1993).
- 55-)** O'Leary D. H., Polak J. F., Kronmal R. A. et al: Carotid artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Eng J Med*. 340:14-22; (1999).
- 56-)** Chow C. K., Mc Quillan B., Raju K., Iyengar S., Raju R., Harmer J., Neal B., Celermajer D.: Greater adverse effects of cholesterol and diabetes on carotid intima-media thickness in South Asian Indians: Comparison of risk factor-IMT associations in two population-base surveys. *Atherosclerosis*. 199:116-122; (2008).

- 57-)** Guo L., Pan Q., Wang X., Li H., Zhang L., Chi J., Wang Y.: Effect of short term intensive multi therapy on carotid intima-media thickness in patient with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Chinese Medical Journal* 2008; 121:687-690; (2008)
- 58-)** Greenland P., Abrams J., Aurigemma G. P. et al.: Prevention conference V: Beyond secondary prevention: Identifying the high risk patient for primary prevention: non-invasive tests of atherosclerotic burden: Writing group III. *Circulation*.101(1): E16-E22; (2000).
- 59-)** Gould K. L., Lipscomb K.: Effects of coronary stenosis on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol*. 34:48-55; (1974).
- 60-)** Rigo F., Richieri M., Pasanisi M., Cutaia V., Zanella C., Della V., Di Pede F., Raviele A., Picano E.: Usefulness of coronary flow reserve over regional wall motion when added to dual-imaging dipyridamole echocardiography. *Am J Cardiol*. 1;91(3):269-73; (2003).
- 61-)** Nemes A., Neu K., Forster T., Gruber N., Csanady M.: Relationship between hypercholesterolemia, lipid lowering therapy and coronary flow velocity reserve evaluated by stress transesophageal in patients with a negative coronary angiogram. *Echocardiography*. 21:37-41; (2004).
- 62-)** Kensuke E., Inou T., Hirooka Y., Yamada A., Urabe Y.: Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilatation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *N Eng J Med*. Volume 328:1659-1664; (1993).
- 63-)** Strauer B. E., Motz M., Vogt M., Schwartzkopff B.: Impaired coronary flow reserve in NIDDM: A possible role for diabetic cardiopathy in humans. *Diabetes*. 46:119-124; (1997).
- 64-)** Nemes A., Lengyel T., Forster T., Varkaonyi T., Takacs R., Nagy I., Kempler P., Lonovics J., Csanady M.: Coronary flow reserve, insulin resistance and blood pressure

response to standing in patients with normoglycemia. Is there a relationship? *Diabetic Medicine*. 22:1614-1618; (2005).

65-) Ragosta M., Samady H., Rossa B., Gimple W., Sarembock I., Powers E.: Coronary flow reserve abnormalities in patients with diabetes mellitus who have end-stage renal disease and normal epicardial coronary arteries. *Am Heart J*. 147:1017-23; (2004).

66-) Chamuleau S. A., Tio R. A., de Cock C. C., de Muinck E. D., Pijls N. H., Eck-Smit B. L.: Prognostic value of coronary blood flow velocity and myocardial perfusion in intermediate coronary narrowings and multivessel disease. *J Am Coll Cardiol*. 39:852-858; (2002).

67-) Britten M., Zeiher A., Schachinger V.: Microvascular dysfunction in angiographically normal or mildly diseased coronary arteries predicts adverse cardiovascular long-term outcome. *Coronary Artery Disease*. 15:259-264; (2004).

68-) Nitenberg A., Valensi P., Sachs R., Dali M., Aptekar E., Attali J. R.: Impairment of coronary vascular reserve and Ach-induced coronary vasodilation in diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and normal left ventricular systolic function. *Diabetes*. 42:1017-1025; (1993).

69-) Kranidis A., Zamanis N., Mitrakou A., Patsilidakos S., Bouki T., Tountas N., Anthopoulos P., Raptis S.: Coronary microcirculation evaluation with transesophageal echocardiography Doppler in type 2 diabetics. *Int J Cardiol*. 59:119-124; (1997).

70-) Rigo F., Gherardi S., Galderisi M., Pratali L., Sciari R., Picano E.: The prognostic impact of coronary flow reserve assessed by Doppler echocardiography in non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 27:1319-1323; (2006).

71-) Galderisi M., Cicala S., D'Ercole A.: Nebivolol improves coronary flow reserve in hypertensive patients without coronary heart disease. *J Hypertens*. 22:2201-2208; (2004).

- 72-)** Yokoyoma I., Yonekura K., Inoue T., Ohtoma K., Nagai R.: Long-term effect of simvastatin on the improvement of impaired myocardial flow reserve in patients with familial hypercholesterolemia without gender variance. *J Nucl Cardiol.* 8:445-451; (2001).
- 73-)** Lang et al.: Recommendations for Chamber Quantification: A report from American Society of Echocardiography's Guidelines and Standard Committee and the Chamber Quantification Writing Group: Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 18:1440-1463; (2005).
- 74-)** Du Bois E. F.: A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Nutrition.* 5:303-311; (1989).
- 75-)** Bonow R. O., Smaha L. A., Smith S. C. et al.: World Heart Day 2002: The international burden of cardiovascular disease-responding to the emerging global epidemic. *Circulation.* 106:1602-1605; (2002).
- 76-)** Myerburg R. J., Castellanos A.: Cardiac arrest and sudden cardiac death. Braunwald Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine. Seventh edition; 865; (2005).
- 77-)** Kip K. E., Alderman E. L., Bourassa M. G.: Differential influence of diabetes mellitus on increased jeopardized myocardium after initial angioplasty or bypass surgery: Bypass angioplasty revascularization investigation. *Circulation.* 105:1914-1920; (2002).
- 78-)** Van Belle E., Bauters C., Hubert E.: Restenosis rates in diabetic patients: A comparison of coronary stenting and balloon angioplasty in native coronary vessels. *Circulation.* 96:1454-1460; (1997).
- 79-)** Lopez-Jimenez F., Goldman L., Johnson P. A.: Effect of diabetes mellitus on the presentation and triage of patients with acute chest pain without known coronary artery disease. *Am J Med* 105:500-505; (1998).

- 80-)** Margolis J. R., Kannel W. B., Feinleib M., Dawber T. R., McNamara P. M.: Clinical features of unrecognized myocardial infarction silent and symptomatic. *Am J Cardiol.* 32: 1-7; (1973).
- 81-)** Correcti M. C., Anderson T. J., Benjamin E. J., Celermajer D., Charbonneau F., Creager M. A., Deanfield J., Drexler H., Gerhard-Herman M., Herrington D., Vallance P., Vita J., Vogel R.: Guidelines for the Ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. *J Am Coll Cardiol.* 39:257-265; (2002).
- 82-)** Djaberi R., Beishuisen E. D., Pererira A. M., Rabelink T. J., Smit J. W., Tamsma T., Huisman M. V.: Non-invasive cardiac imaging techniques and vascular tools for the assesment of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus. *Diabeteologia.* 51:1581-1593; (2008).
- 83-)** Gianrossi R., Detrano R., Mulvihill D.: Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronart artery disease. A meta-analysis. *Circulation* 80:87-98; (1989).
- 84-)** Laukkanen J. A., Kurl S., Lakka T. A.: Exercise-induced silent myocardiyal ischemia and coronary morbidity and mortality in middle-aged men. *J Am Cardiol.* 38: 72-79; (2001).
- 85-)** Paillole C., Ruiz J., Juliard J. M., Leblanc H., Gourgon R., Passa P.: Detection of coronary artery disease in diabetic patients. *Diabetologia.* 38:726-731; (1995).
- 86-)** Sargin H., Ozisik M., Ozisik N. C.: The prevelance of silent ischemia in Turkish patients with type 2 diabetes mellitus. *Tohoku J Exp Med.* 205:351-355, (2005).
- 87-)** Paillole C., Passa P., Paycha F.: Non-invasive identification of severe coronary artery disease in patients with long standing diabetes mellitus. *Eur J Med.* 1:464-468; (1992).

- 88-)** Nesto R.W.: Screening of asymptomatic coronary artery disease in diabetes. *Diabetes Care*. 22:1393-1395; (1999).
- 89-)** Devereux R. B., Roman M. J., Paranicas M.: Impact of diabetes on cardiac structure and function: The Strong Heart Study. *Circulation*. 101:2271-6; (2000).
- 90-)** Rutter M. K., Parise H., Benjamin E. J., Levy D.: Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: Sex-related differences in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 107:448-54; (2003).
- 91-)** Hall S., Cigarroa C., Risser R., Grayburn P.: Time course of improvement in left ventricular function, mass and geometry in patients with congestive heart failure treated with beta-adrenergic blockade. *J Am Coll Cardiol*. 25:1154-61; (1995).
- 92-)** Grimm D., Jabusch H., Kossmehl P., Huber M., Fredersdorf S.: Experimental diabetes and left ventricular hypertrophy effects of beta-receptor blockade. *Cardiovascular Pathology*. 11:229-237; (2002).
- 93-)** Karvounis H., Papadopoulos C., Zaglavara T., Nouskas I., Gemitzis K.: Evidence of left ventricular dysfunction in asymptomatic elderly patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Angiology*. 55:549-555 Number 5; (2004).
- 94-)** Turner., Holman R., Stratton I., Cull C., Frighi V., Manley S., Neil A. et al.: United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: Tight Blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ*. 317:703-713; 1998.
- 95-)** Eichorn E. J., Grayburn P. A.: Beta bloker improvement in diastolic performance: The ying and yang of ventricular function changes. *Am Heart J*. 139:584-586; (2000).

- 96-)** Bonora E., Kiechl S., Oberhollenzer F.: Impaired glucose tolerance type 2 diabetes mellitus and carotid atherosclerosis: Prospective results from the Bruneck Study. *Diabetologia*. 43:156-164; (2000).
- 97-)** Lee C. D., Folsom A. R., Pankow J. S., Brancati F. L.: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Cardiovascular events in diabetic and non-diabetic adults with or without history myocardial infarction. *Circulation*. 109:855-860; (2004).
- 98-)** Wagenknecht L. E., Zaccaro D., Espeland M. A., Karter A. J., O'Leary D. H., Haffner S. M.: Diabetes and progression of carotid atherosclerosis: The insulin resistance atherosclerosis study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 23:1035-1041; (2003).
- 99-)** Ifrim S., Vasilescu R.: Early detection of atherosclerosis in type 2 diabetic patients by endothelial dysfunction and intima-media thickness. *Rom J Intern Med*. 42:343-354; (2004).
- 100-)** Mohan V., Gokulakrishnan K., Sandeep S., Srivastata K., Ravikumar R., Deepa R.: Intima-media thickness, glucose intolerance and metabolic syndrome in Asian Indians- The Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-22). *Diabet Med*. 23:845-850; (2006).
- 101-)** Chambless L. E., Heiss G., Folsom A. R., Rosamond W., Szklo M., Sharrett A. R., Clegg L.X.: Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol*. 146:483-494; (1997).
- 102-)** Falsom A. R., Chambless L. E., Duncan B. B., Gilbert A. C., Pankow J. S.: Prediction of coronary heart disease in middle-aged adults with diabetes. *Diabetes Care*. 26:2777-2784; (2003).

- 103-)** Bots M. L., Hoes A. W., Koudstaal P. J., Hofman A., Grobbee D. E.: Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: The Rotterdam Study, *Circulation*. 96:1432-1437; (1997).
- 104-)** Brohall G., Oden A., Fagerberg B.: Carotid artery intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance: A systematic review. *Diabet Med*. 23:609-616; (2006).
- 105-)** Nagayi Y., Metter E. J., Early C. J.: Increased carotid artery intimal-media thickness in asymptomatic older subjects with exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation*. 98:1504-1509; (1998).
- 106-)** Fernandes V., Polak J., Edvardsen T., Carvalho B., Gomes A., Khurram N., O'Leary D.: Subclinical Atherosclerosis and Incipient Regional Myocardial dysfunction in Asymptomatic Individuals. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Coll Cardiol*. 47:2420-8; (2006).
- 107-)** Sandler D., Schulze H., Bickel H., Gnahn H., Bartels E., Conrad B.: Combined Effects of Hemoglobin A1c and C-reactive protein on the progression of subclinical Carotid Atherosclerosis. The INVADE Study. *Stroke*. 37:351-357; (2006).
- 108-)** Turner R. C., Millns H. et al.: For the United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS 23). *BMJ*. 316:823-828; (1998).
- 109-)** McDonagh P. F., Hokama Y.J.: Microvascular perfusion and transport in the diabetic heart. *Microcirculation*. 7:163-181; (2000).
- 110-)** Kawata T., Daimon M., Hasegawa R., Teramoto K., Toyoda T., Sekine T.: Serum asymmetric dimethyl arginine as a marker of coronary microcirculation in patients with

non-insulin dependent diabetes mellitus: Correlation with coronary flow dependent diabetes mellitus: correlation with coronary flow reserve. *Heart*. 91:1607-1608; (2005).

111-) Hozumi T., Yoshida K., Akasaka T., Asami Y., Ogata Y., Takagi T., Kawamoto T.: Non-invasive assesment of coronary flow velocity reserve in the left anterior descending coronary artery by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 32:1251-1259; (1998).

112-) Caiati C., Montaldo C., Zedda N., Montisci R., Ruscazio M., Lai G., Cadeddu M., Meloni N., Illiceto S.: Validation of a new non-invasive method (contrast- enhanced transthoracic second harmonic echo Doppler) for the evaluation of coronary flow reserve: Comparison with intracoronary Doppler flow wire. *J Am Coll Cardiol*. 34:1193-1200; (1999).

113-) Storto G., Cirillo P., Vicario M. L. et al.: Estimation of coronary flow reserve by Tc-99m sestamibi imaging in patients with coronary artery disease: Comparison with the results of intracoronary Doppler technique. *J Nucl Cardiol*. 11:682-688; (2004).

114-) Taki J., Fujino S., Nakajima K. et al.: Tc-Sestamibi retention characteristics during pharmacologic hyperemia in human myocardium: Comparison with coronary flow reserve measured by Doppler flow wire. *J Nucl Med*. 42:1457-1463; (2001).

115-) Pitkanen O. P., Nuutila P., Raitakari O. T.: Coronary flow reserve is reduced in young men with IDDM. *Diabetes* 47:248-254; (1998).

116-) Taegtmeyer H., McNulty P., Young M. E.: Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes. *Circulation*. 105:1727-1733; (2002).

117-) Nishinino M., Hoshido S., Egami Y., Kondo I., Shutto R., Yamaguchi H., Tanaka K.: Coronary flow reserve by contrast enhanced transesophageal coronary sinus Doppler measurements can evalute diabetic microvascular dysfunction. *Circ J*. 70:1415-1420; (2006).

- 118-)** Yokoyama I., Momomura S., Ohtake T., Yonekura K., Omata M.: Reduced myocardial flow reserve in non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol.* 30:1472-1477; (1997).
- 119-)** Raitakari O., Toikka J., Laine H., Ahotupa M., Lida J., Hartiala J., Knuuti J.: Reduced myocardial flow reserve relates to increased carotid intima-media thickness in healthy young men. *Atherosclerosis.* 156:469-475; (2001).
- 120-)** Fujimoto K., Hozumi T., Watanabe H., Tokai K., Shimada K., Yoshiyama M.: Acute hyperglycemia induced by oral glucose loading suppresses coronary microcirculation on transthoracic Doppler echocardiography in healthy young adults. *Echocardiography.* 23: 829-834; (2006).
- 121-)** Miyazaki C., Takeuchi M., Yoshitani H., Otani S., Sakamoto K.: Optimum hypoglycemic velocity reserve in diabetic patients. Demonstration by transthoracic Doppler echocardiography. *Circulation Journal.* 67:945-950; (2003).
- 122-)** Verna E., Ceriani L., Giovanella L., Binaghi G., Garancini S.: False positive myocardial perfusion scintigraphy findings in patients with angiographically normal coronary arteries: Insights from intravascular sonography studies. *J Nucl Med.* 41:1935-1940; (2000).
- 123-)** Caiati C., Montaldo C., Zedda N., Bina A., Sabino I.: New non-invasive method for coronary flow reserve assesment. *Circulation.* 99: 771-778; (1999).
- 124-)** Gould K. L.: Assessing progression or regression of CAD: The role of perfusion imaging. *J Nucl Cardiol.* 12: 625-38; (2005).
- 125-)** Cortigiani L., Rigo F., Gherardi S., Sicari R., Galderisi M., Bovenzi F., Picano E., Bovenzi F., Picano E.: Additional prognostic value of coronary flow reserve in diabetic patients with negative dipyridamole stress echocardiography by wall motion criteria. *JACC.* 51: 597-598; (2007).

126-) Rigo F., Sicari R., Gherardi S., Cortigiani L., Picano E. The additive prognostic value of wall motion abnormalities and coronary flow reserve during dipyridamole stress echo. *European Heart Journal*. 29:79-88; (2008).

127-) Rigo F., Zsuzsanna V., Di Pede F., Grassi G., Turiano G., Coli U., Raviele A., Picano E.: Early assesment of coronary flow reserve by transthoracic Doppler echocardiography predicts late remodeling in reperfused anterior myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr*. 17:750-755; (2004).

128-) Galderisi M., Cicala S., Caso P., De Simone L., Petrocelli A., Pietropaolo L., Celentano A.: Impact of myocardial diastolic dysfunction on coronary flow reserve in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Ital Heart J*. 9:677-684; (2001).

129-) Galderisi M., Cicala S., D'Ericco A., Petrocelli A.: Coronary flow reserve and myocardial diastolic dysfunction in arterial hypertension. *Am J Cardiol*. 90:860-864; (2002).

130-) Gullu H., Erdoğan D., Caliskan M., Tok D., Yıldırım E., Ulus T., Sezgin A. T., Muderrisoglu H.: Interrelation ship between non invasive predictors of atherosclerosis: Transthoracic coronary flow reserve, flow mediated dilation, carotid intima-media thickness, aortic stiffness, aortic distensibility, elastic modulus and brachial artery diameter. *Echocardiography*. 23:835-842; (2006).

131-) Takiuchi S., Rakugi H., Fujii H., Kamide K., Horio T., Nakatani S., Kawano Y.: Carotid intima-media thickness is correlated with impairment of coronary flow reserve in hypertensive patients without coronary artery disease. Carotid intima-media thickness is correlated with impairment of coronary flow reserve in hypertensive patients without coronary artery disease. *Hypertens Res*. 26:945-951; (2003).

132-) Campuzano R., Moya J., Garcia-Lledo A., Tomas J., Ruiz S., Megias A., Balaguer J.: Endothelial dysfunction, intima-media thickness and coronary reserve in relation to

risk factors and Framingham score in patients without clinical atherosclerosis. *J Hypertens.* 24:1581-1588; (2006).

133-) Dayanikli F., Grambow D., Muzik O., Mosca L., Schwaiger M.: Early detection of abnormal coronary flow reserve in asymptomatic men at high risk for coronary artery disease using positron emission tomography. *Circulation.* 90:808-817; (1994).