

**T. C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI SERVİS ŞEFLİĞİ**

**NORMOTANSİF TİP 2 DİYABET MELLİTUS HASTALARINDA SERUM
AMİLİN SEVİYESİYLE MYOKARD PERFORMANS İNDEKS
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Ömer TEKİN
J.Tbp. Yzb.**

**İÇ HASTALIKLARI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

İSTANBUL

2013

**T. C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI SERVİS ŞEFLİĞİ**

**NORMOTANSİF TİP 2 DİYABET MELLİTUS HASTALARINDA
SERUM AMİLİN SEVİYESİYLE MYOKARD PERFORMANS İNDEKS
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Ömer TEKİN
J.Tbp. Yzb.**

**Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Haydarpaşa Eğitim Hastanesi'nin
İç Hastalıkları Tıp Uzmanlığı İçin Öngördüğü
TIPTA UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıőtır.**

TEZ DANIŞMANI

Doç.Tbp.Kd.Alb.

Arif YÖNEM

İSTANBUL

2013

Gülhane Askeri Tıp Akademisi / Haydarpaşa Eğitim Hastanesi
Komutanlığına;

“Normotansif tip 2 Diyabet Mellitus hastalarında serum amilin seviyesiyle myokard performans indeksi arasındaki ilişki” konulu bu çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı: Doç.Tbp.Kd.Alb. Arif Y NEM,

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi

 ye : Doç.Tbp.Kd.Alb. Arif Y NEM (Başkan)

 ye : Prof.Dz.Tbp.Kd.Alb. Fatih BULUCU

 ye : Doç.Hv.Tbp.Alb. Yalçın ÖNEM

ONAY:

J.Tbp.Yzb. Ömer TEK N’ in 14.06.2013 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulu’nca belirlenen yukarıdaki jüri  yeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Sadettin  ET NER

Prof.Tbp. Tümgeneral

GATA K. Bil. Yrd.

Askeri Tıp Fak. Dekanı ve

Eğitim Hastanesi Ba tabibi

TEŞEKKÜR

“ Normotansif tip 2 diyabet mellitus hastalarında serum amilin seviyesiyle myokard performans indeks arasındaki ilişki” konulu uzmanlık tezi, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları Servis Şefliği’nin emri ile verilmiş ve çalışmaya Aralık 2012’de başlanmıştır.

Konunun belirlenmesi, çalışmanın yürütülmesi ve ortaya çıkan sorunların aşılmasında katkılarını esirgemeyen, tez danışmanım Doç.Tbp.Kd.Alb. Arif YÖNEM ’e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince tecrübeleri ve değerli katkıları ile beni yetiştiren, yakın ilgi ve yardımlarını esirgemeyen başta İç Hastalıkları Kısmı Servis Şefi sayın Prof. Tbp.Kd.Alb. Cihan TOP’a, emekli hocalarımızdan Prof.Dz.Tbp.Kd.Alb.(E) Çağatay ÖKTENLİ, Prof.Tbp.Kd.Alb.(E) Levent DEMİRTÜRK, Prof.Tbp.Kd.Alb.(E) T. Rıfki EVRENCAYA, Prof.Tbp.Kd.Alb.(E) M. Emin ÖNDE, Doç.Dz.Tbp.Alb.(E) Alev AKYOL ERİKÇİ’ye ve İç Hastalıkları Kısmı öğretim üyeleri, Doç.Hv.Tbp.Alb. Yalçın ÖNEM ve Yrd.Doç.Dz.Tbp.Yb. Hakan TEREKECİ’ye, Dahili Bilimler öğretim üyeleri Doç.Tbp.Kd.Alb. Yusuf YAZGAN, Doç.Tbp.Kd.Alb. Bülent KARAGÖZ, Doç.Hv.Tbp.Kd.Alb. Oğuz BİLGİ, Yrd.Doç.Tbp.Yb Kemal ÖNCÜ, Yrd.Doç.Tbp.Yb. Muammer KARA’ya teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim rotasyonlarım sırasında eğitimime olan katkılarından dolayı Prof.Tbp.Tuğamiral. B.Sıtkı CEBECİ, Prof.J.Tbp.Kd.Alb. Hakan MUTLU, Prof.Tbp.Kd.Alb. Faruk Çiftçi ve Prof.Dz.Tbp.Kd.Alb. Levent GÖRENEK’ e teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamda büyük emeği geçen Prof.Tbp.Kd.Alb. Mehmet UZUN başta olmak üzere, J.Tbp.Yzb. Hüseyin KOZAN, Tbp. Bnb. Eylem ÇAĞILTAY ve J.Tbp.Kd.Alb Ramazan ARIKAN’a yazım sürecindeki yardımlarından dolayı, birlikte çalıştığım tüm İç Hastalıkları Kısmı uzmanlık öğrencisi meslektaşlarıma, yakın ilgi, destek ve paylaşımları için teşekkür ederim.

.Tbp.Yzb. Ömer TEKİN

ÖZET

J.Tbp.Yzb. Ömer TEKİN, “normotansif Tip 2 Diyabetes mellitus hastalarında serum amilin seviyesiyle myokard performans indeksi arasındaki ilişki”. Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, İç Hastalıkları Bilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2013

Tip 2 DM, kardiyovasküler mortalite ve morbidite için önemli bir risk faktörüdür. Tip 2 DM, periferik insülin rezistansı, insülin sekresyonunda azalma ve ilerleyici adacık beta hücre kaybıyla ilişkilidir. Adacık amiloid birikimi ve hiperglisemi tip 2 DM te ilerleyici beta hücre kaybına katkıda bulunmaktadır. Adacık amiloidi, adacık beta hücrelerinden insülinle beraber sekrete edilen 37 aminoasitli polipeptid olan amilinin agregasyonu ile oluşmaktadır. Proteinazlar tarafından hidrolize edilemeyen massif amilin adacık beta hücrelerinde adacık amiloid olarak birikmektedir. Diyabetik hastalarda myokardın insülin duyarlılığı şaşırtıcı şekilde sağlam olmasına rağmen, obezite ve insülin rezistansında ortaya çıkan hiperinsülinemi ve hiperamilinemi kardiyak disfonksiyonlara katkıda bulunabilir. Tip 2 diyabetik hastaların pankreasında bulunduğu gibi aynı hastaların myokard hücrelerinde de büyük amilin depolanması immunohistokimyasal olarak gösterilmiştir. Amilin birikimi sol ventrikül fonksiyonu korunmuş diyabetik hastalarda sistolik ve diyastolik kardiyak fonksiyon anormalliklerine katkıda bulunabilir.

Bu tez çalışmasında normotansif tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda serum amilin seviyesiyle myokard performans indeksi ve kardiyak parametreler arasında ilişkiyi araştırdık. Myokard performans indeksi ile amilin seviyesi arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı ilişki görüldü ($r:0,443$; $p<0,05$). Serum amilin seviyesi ve sağ karotis intima kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlemlendi. Yaş ile amilin seviyesi arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. ($r:-0,454$; $p<0,05$).

Özetle, amilin seviyesiyle Tip 2 diyabetes mellitus hastalarında dilate kardiyomyopatiyi de içeren kardiyovasküler komplikasyon patogenezi sürecinde ilişkili olabilir. Ancak bu konuda geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler	:Diabet, Serum amilin, Myokard performans indeksi
Yazar	:J.Tbp.Yzb. Ömer TEKİN
Danışman	:Doç.Tbp.Kd.Alb. Arif YÖNEM
Destekleyen Kurumlar	:Çalışmayı destekleyen kuruluş yoktur.

SUMMARY

Captain, Omer TEKIN, M.D.“ Index of myocardial performance in patients with type II diabetes mellitus without hypertension and its relationship with serum amylin levels and echocardiographic parameters” Gulhane Military Medical Academy Haydarpasa Training Hospital, Department of Internal Medicine, Thesis in Medicine, İstanbul, 2013

Diabetes mellitus (DM) is a significant risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is characterized by peripheral insulin resistance and a decrease in insulin secretion associated with loss of islet beta cells. Islet amyloid deposits and hyperglycemia have been implicated in the progressive loss of beta cells in T2DM. Islet amyloid is formed by aggregation of islet amyloid polypeptide (amylin or IAPP), a 37-amino acid polypeptide secreted along with insulin by islet beta cells. Massive amylin, which can not be hydrolyzed by proteinases, is deposited as amyloid in pancreatic islets. However, the myocardial insulin responsiveness in diabetic patients is surprisingly intact, suggesting that factors secondary to insulin resistance may critically contribute to cardiac dysfunction in type 2 diabetes. In addition to pancreatic islets, amylin deposition was also found in myocardial tissue of obese and diabetic patients.

In this study, we investigated myocardial performance index in patients with type 2 diabetes mellitus without hypertension and its relationship with serum amylin levels and echocardiographic parameters.. We found a statistically significant positive correlation between serum amylin level and myocardial performance index ($r = 0.443$, $p < 0.05$). In T2DM group ($n = 51$) there was a positive correlation between serum levels of amylin and carotis intima media thickness ($r = 0.295$, $p < 0.05$). Similar correlation was also shown between serum amylin levels and age ($r = -0.454$, $p < 0.05$).

In the present study, it was thought that serum amylin levels may be linked to pathophysiological process in patients with T2DM and their cardiovascular complications, including dilated cardiomyopathy. But extensive studies are needed on this issue.

Key words : Diabetes, serum amylin, myocardial performance index,

Author :Captain, Ömer TEKİN, M.D

Supervisor :Colonel, Associate Professor Arif YÖNEM, M.D.

Supporting Institutions :There is no organization that supported this study

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
BOŞ SAYFA	i
İÇ KAPAK SAYFASI	ii
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
İNGİLİZCE ÖZET	vi
İÇİNDEKİLER	vii-viii
SİMGELER ve KISALTMALAR	ix-x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1-GİRİŞ	1
2-GENEL BİLGİLER	2
2.1. Diyabetes Mellitus	2
2.1.1 DiyabetinTarihçesi	2
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Sınıflama	4
2.1.4. Tip II Diyabet Patogenezi	6
2.1.4.1 İnsülin yetmezliği	6
2.1.4.2 İnsülin direnci	7
2.1.4.3 Bozulmuş İnsülin Salınımı	7
2.1.4.4 Adacık Amiloid Polipeptidin Rolü	8
2.1.4.5 Diyet, Obezite ve İnflamasyonun Rolü	9
2.2.1 İNSÜLİN DİRENCİ ÖLÇÜM METODLARI	10
2.2.2 DİABETES MELLİTUS TANI KRİTERLERİ	11
2.2.3 DİYABETİN KOMPLİKASYONLARI	12
2.2.3.1 Diyabet ve Kardiyovasküler Hastalıklar	13
2.2.3.2 Kardiyomyopatinin Karakteristikleri	13
2.2.3.3 Diyastolik Disfonksiyonun Evreleri	14
2.2.4 AMİLİN VE DİYABET	15

2.2.5 AMİLİN VE KARDİYAK ETKİSİ	16
2.2.6 AMİLİNİN PATOLOJİK ÖNEMLİ FORMLARI	18
2.2.7 HİPERAMİLİNEMİ VE İNSÜLİN DİRENCİ	19
2.3 MİYOKARD PERFORMANS İNDEKSİ	22
3.GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1 Çalışma Grubu Seçimi	26
3.2 Çalışma Dışlama Kriterleri	26
3.4 Çalışmanın Olanakları	28
3.5 Çalışma Popülasyonu	28
3.6 Ekokardiyografik ölçümler	29
3.7 Konvansiyonel Doppler Eko Ölçümleri	29
3.8 Doppler Derive IMP	29
3.9 İstatistik Metod	30
4-BULGULAR	31
5-TARTIŞMA	37
6-SONUÇ	42
7-KAYNAKLAR	44

KISALTMALAR

ADA	: Amerikan Diyabet Birliği
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
TCSB	: Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı
TURDEP	: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevelans Çalışması
MODY	: Maturity onset diabetes of the young (genç yaşta ortaya çıkan yetişkin diyabet)
AAPP	: Adacık amiloid polipeptid
HbA1c	: Glikolize hemoglobulin
CRP	: C reaktif protein
TNF	: Tümör nekrozis faktör
İL-6	: İnterlökin-6
PAİ-1	: Plazminojen aktivatör inhibitör-1
HOMA-IR	: Homeostasis Model of Assessment - Insulin Resistance
GLUT	: Glukoz transporter
TKŞ	: Tokluk Kan Şekeri
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KY	: Kalp Yetmezliği

İGZ	: İzovolumetrik Gevşeme zamanı
İKZ	: İzovolumetrik Kasılma zamanı
EZ	: Ejeksiyon Zamanı
LV	: Sol Ventrikül
MPI	: Myokard Performans İndeksi
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
HEH	: Haydarpaşa Eğitim Hastanesi
GATA	: Gülhane Askeri Tıp Akademisi
VKi	: Vücut Kitle İndeksi
ALP	: Alkalen Fosfataz
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
BGT	: Bozulmuş Glikoz Toleransı
CAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
DM	: Diyabetes Mellitus
S	: Sistol
D	: Diyastol
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
JNK	: C-Jun amino-terminal kinaz
GLUT -4	: Glukoz transporter-4
IVGTT	: İntravenöz Glukoz Tolerans Testi
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi

PTH	: Parathormon
SPSS	: Statistical Package For The Social Sciences
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör- α
TC	: Türkiye Cumhuriyeti
TSH	: Tiroid Stimule Edici Hormon
Hgb	: Hemoglobulin
DCCT	: Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
2.1: İnsan adacık hücrelerinde adacık amiloid polipeptit depolanması	20
2.2: Miyokard performans indeksi elde edilmesinin şematik gösterimi	22
4.1: Serum amilini ve MPI arasındaki ilişki	35
4.2: Glikolize hemoglobulin ile albuminüri arasındaki ilişki	36

TABLolar DİZİNİ

Tablo	Sayfa
2.1: Diyabetin Sınıflaması	4
2.2: DM tanı kriterleri	11
2.3: Diyastolik disfonksiyon evreleme kriterleri	15
4.1: Çalışmaya katılan hastaların karakteristik özellikleri	31
4.2: Çalışmaya katılan hastaların EKO parametreleri	32
4.3: Amilin ile kardiyak parametreler arasındaki ilişki	33

1.GİRİŞ

Tip 2 DM, periferik insülin rezistansı, insülin sekresyonunda azalma ve ilerleyici adacık beta hücre kaybıyla ilişkilidir. Adacık amiloid birikimi ve hiperglisemi tip 2 DM te ilerleyici beta hücre kaybına katkıda bulunmaktadır. Adacık amiloidi, adacık beta hücrelerinden insülinle beraber sekrete edilen 37 amino asitli polipeptid olan amilinin agregasyonu ile oluşmaktadır (135). Proteinazlar tarafından hidrolize edilemeyen masif amilin adacık beta hücrelerinde adacık amiloid olarak birikmektedir (57).

Diyabetik hastalarda myokardın insülin duyarlılığı şaşırtıcı şekilde sağlam olmasına rağmen, obezite ve insülin rezistansında ortaya çıkan hiperinsülinemi ve hiperamilinemi kardiyak disfonksiyonlara katkıda bulunabilir (9). Tip 2 diyabetik hastaların pankreasında bulunduğu gibi aynı hastaların myokard hücrelerinde de büyük amilin depolanması immunohistokimyasal olarak gösterilmiştir (105). Diyabetik hastalarda mortalitenin en önemli nedeni kardiyovasküler hastalıklar olduğu iyi bilinmektedir. Amilin birikimi sol ventrikül fonksiyonu korunmuş diyabetik hastalarda sistolik ve diyastolik kardiyak fonksiyon anormalliklerine katkıda bulunabilir. Diyabetik hastalarda diyastolik disfonksiyonu prevalansı %30-60 gibi geniş aralıkta olduğu rapor edilmiştir (86). İzovolumetrik kontraksiyon zamanı ve izovolumetrik relaksasyon zamanı toplamının ejeksiyon zamanına bölünmesiyle hesaplanan myokard performans indeksi (İMP) sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonun her ikisini de yansıtmaktadır (49). Bu çalışmada, diyabetik kardiyomyopatinin patogenezinde rolü olabileceği düşünülen serum amilin seviyesinin, non invazif yöntemlerle kardiyak etkisi ortaya koymak için, normotansif tip 2 diyabet hastalarında sol ventrikül performansında erken değişiklikleri saptayan Doppler aracılıklı MPI ölçümü ile serum amilin seviyesinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Diyabetes Mellitus

Diabetes Mellitus (DM), pankreas beta hücre disfonksiyonu veya mutlak yetersizliği ile karakterize; periferik insülin direncinin eşlik ettiği protein, karbonhidrat, yağ metabolizmalarının etkilendiği hiperglisemik metabolik bir hastalıktır (1).

2.1.1 DiyabetinTarihçesi

Tarihte DM ile ilgili ilk tanımlamalar bundan yaklaşık 3000 yıl önceye dayanmaktadır. İlk klinik olarak tanımı Aulus Cornelius Celsus tarafından Milattan Önce (M.Ö.) 50 yıllarında, ayrıntılı tanımı ise Kapadokyalı Yunan Hekim Aretaeus tarafından M.S. 2. yy. döneminde yapılmıştır. M.S 960 yıllarında İbni Sina diyabeti tarifleyerek tedavi rejimleri sunmuştur. Avrupada Mathew Dobson diyabetik idrarın tadının şekerden kaynaklandığını ispatlamış, düşük karbonhidratlı diyetler vererek tedavide başarılı olmuştur. 1870 yıllarında Fransız doktor Bouchard diyabetik hastaların savaş esnasında yetersiz beslenmeye bağlı düşük şeker alımı sonucunda iyileştiğini tespit etmiştir. Araştırmacı Claude Bernard, karaciğerde aşırı glikojenoliz sonucu ortaya çıkan aşırı glukozun idrara atıldığı ve aşırı glukoz diyabete neden olduğu hipotezini ortaya attı. 1869 yılında Paul Langerhans, pankreas dokusunda daha sonradan kendi adıyla anılacak olan adacık hücrelerini keşfetmiştir. Alman bilim adamı, Georg Zuelzer ilk enjektabl insülin ekstresini üretmiş ancak aşırı yan etkiler oluşmuştur. 1921 yılında Frederick Grant Banting ve Charles H. Best pankreastan özel kimyasal yöntemlerle ilk saf insülini elde etmiş ve Leonar Thomson'un tedavisinde başarıyla kullanmışlardır. 1936 yılında Hagedorn kristalize insüline bir balık proteini olan protamin ilave ederek daha uzun etkili insülin bulunmuştur. 1940 yılında diyabet ve uzun dönem komplikasyonlar arasındaki ilişki tespit edilmiştir. 1955-1957 yıllarında hala geniş kapsamlı kullanıma sahip oral antidiyabetik ajanlardan metformin ve sülfonilüreler piyasaya sürülmüştür. 1966 yılında ilk pankreas nakli yapılmıştır. 1983 yılında ilk biyosentetik insan

insülini bulunmuş ve 1986 yılında ilk kez insülin preparatları kalem halinde kullanıma sunulmuştur. Son yıllardaki gelişmelerle de çok kısa etkili ve uzun etkili insülin analogları kullanımına başlanmıştır (1-3).

2.1.2.Diyabetin Epidemiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, 2010 yılında diyabet global tahmini prevelansı %6,4 civarındadır. Dünyada 280 milyondan fazla diyabet hastası olduğu tahmin edilmektedir. 2030 yılında yaklaşık 366 milyon kişinin diyabet hastası olacağı öngörüsü yapılmaktadır. Bu artışın özellikle gelişmekte olan ülkelerde 45-64 yaş grubunda çok büyük oranda olacağı vurgusu yapılmaktadır (4,5).

Amerikan Diyabet Derneğinin (ADA) verilerine göre ise Amerika birleşik devletlerinde (ABD) diyabet prevelansı 25,8 milyondur (toplam nüfusun %8,3 ü). Aynı verilere göre 79 milyon prediyabet hasta bulunmaktadır ve yıllık yeni vaka sayısı 1.9 milyondur. Diyabetin görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır ve yaşlanan dünya nüfusuyla beraber diyabet hasta sayısının artacağı tahmin edilmektedir (6).

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı (TCSB) ve İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi işbirliği ile yürütülen 18 Ocak–15 Haziran 2010 tarihleri arası sürdürülen 15 il 540 merkezi kapsayan 20 yaş ve üzerinde 26.499 kişinin katılımı ile gerçekleştirilen “Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevelans Çalışması-II (TURDEP-II)”sonuçlanmış olup erişkin Türk toplumunda diyabet sıklığı %13.7 olarak değerlendirilmiştir.

Kırsal ve kentsel yerleşim yerlerinde diyabet ve prediyabet sıklığında anlamlı fark saptanmamış olup, diyabetin farkındalığı Batı Anadolu ‘da %61.6 ile en yüksek iken Doğu Anadolu bölgesinde %47.2 ile en düşük olarak saptanmıştır.

Bir başka önemli sonuç da diyabetin 1998 yılına göre Türkiye’ de yaklaşık 5 yaş daha erken başladığının belirlenmesi olmuştur. 1998 yılında yapılan TURDEP-I e göre yapılan karşılaştırma sonucunda Türkiye’de diabet sıklığı %90,obezite %44 oranında artmıştır (7).

2.1.3.Diyabetin Sınıflaması

Dünya sağlık örgütü (DSÖ) tarafından etyopatogenez ve tedavi stratejilerin belirlenmesi göz önüne alınarak diyabet 4 ana grup şeklinde sınıflanmıştır (8).

Sınıflandırma ile beraber sekonder gelişen diyabet etyolojisi oluşturulmuştur.

Tablo: 2.1: Diyabetin Sınıflaması

- I. Tip 1 diyabet (beta hücre yıkımına bağlı mutlak insülin eksikliği)
 - A. Immün nedenli
 - B. İdiyopatik
- II. Tip 2 diyabet (İnsülin eksikliği ile birlikte insülin direncinin baskın olduğu tipten insülin direnci ile beraber insülin salınım kusurunun baskın olduğu tip)
- III. Diğer spesifik tipler
 - A. Beta hücre fonksiyonunda genetik defektler
 - 1. MODY 3 (Kromozom 12, HNF-1 α)
 - 2. MODY 1 (Kromozom 20, HNF-4 α)
 - 3. MODY 2 (Kromozom 7, glukokinaz)
 - 4. Diğer çok nadir MODY formları (örneğin, MODY 4: Kromozom 13, insulin promoter faktör-1; MODY 6: Kromozom 2, Nöro D1; MODY 7: Kromozom 9, karboksil ester lipaz)
 - 5. Geçici neonatal diyabetler (6q24 defekti)
 - 6. Kalıcı neonatal diyabet (Beta hücresinde K ATP kanal defekti)
 - 7. Mitokondriyal DNA defekti
 - 8. Diğerleri
 - B. İnsülin etkisinde genetik defektler
 - 1. Tip A insülin direnci
 - 2. Leprechaunizm
 - 3. Rabson-Mendenhall sendromu
 - 4. Lipoatrofik diyabet
 - 5. Diğerleri

C. Ekzokrin pankreas hastalıkları;

1. Pankreatit
2. Travma/Pankreatektomi
3. Neoplazi
4. Kistik fibrozis
5. Hemokromatozis
6. Fibrokalkülöz pankreatopati
7. Diğerleri

D. Endokrinopatiler

1. Akromegali
2. Cushing sendromu
3. Glukagonoma
4. Feokromositoma
5. Hipertiroidizm
6. Somatostatinoma
7. Aldosteronoma
8. Diğerleri

E. İlaç ve kimyasala bağlı

1. Vakor
2. Pentamidin
3. Nikotinik asid
4. Glukokortikoidler
5. Tiroid hormonu
6. Diazoksid
7. Beta-Adrenerjik agonistler
8. Tiyazidler
9. Dilantin
10. Gama-Interferon
11. Diğerleri

F. Enfeksiyonlar

1. Konjenital rubella
2. Sitomegalovirüs

3. Diğerleri

G. İmmün aracıklı diyabetin nadir formları

1. “Stiff-man” sendromu
2. Anti-insülin reseptor antikorlar
3. Diğerleri

H. Bazen diyabetle ilişkili olan diğer genetik bozukluklar;

1. Down sendromu
2. Klinefelter sendromu
3. Turner sendromu
4. Wolfram sendromu
5. Friedreich ataksisi
6. Huntington korea
7. Laurence-Moon-Biedl sendromu
8. Myotonik distrofi
9. Porfiria
10. Prader-Willi sendromu
11. Diğerleri

IV. Gestasyonel diyabetes mellitus

2.1.4. Tip 2 DM Patogenezi

Tip 2 DM patogenezinde en önemli parametre genetik ve çevresel faktörlerin etkilediği periferik insülin direnci ve rölatif insülin yetmezliği olarak tanımlanabilir. Hangi parametrenin primer sorumlu olduğu tartışılırken beta hücre fonksiyon bozukluğu ve insülin direncinin birbirleri ile etkileşime girdiği bilinmektedir (9).

2.1.4.1.İnsülin Yetmezliği

İnsülin sekresyonunun glikoza cevabı, biri hızlı diğeri yavaş ve sürekli olmak üzere iki fazdan oluşmaktadır. İnsülin salgılanmasında birinci fazın yokluğu ve fizyolojik olarak pulsatil salgılanmasının bozulması; klinik bulgu vermeksizin karşılaşılabacak ilk beta hücre disfonksiyonu bulgularıdır (10).

2.1.4.2 İnsülin Direnci

Karaciğer, iskelet kası, kalp kası, yağ dokusu gibi insüline yanıt veren hedef dokularda insülin sinyal yolunda oluşan yetersizlik ve bozulmuş biyolojik yanıt insülin direncini tanımlar. İnsüline direnç; kas dokusu, karaciğer ve yağ dokusunda olur. Direnç gelişimi pre-reseptör, reseptör ve post-reseptör düzeyinde ortaya çıkabilir. Defektif insülin salınımı, glukozun ve insülin düzeylerinin hedef doku ve organlarda uygun olmaması, pre-reseptör düzeyde insülin direncine neden olmaktadır (11).

İnsülinin etki mekanizmasında insülin reseptörüne etki eden tirozin kinaz aktivitesi insülinin fonksiyon gösterebilmesi için oldukça önemlidir. Reseptör düzeyinde insülin direncinde insülin reseptör antikorları, insülin reseptör sayısında azalma, tirozin kinaz aktivitesinde bozukluk rol oynar. Post-reseptör düzeyde insülin direnci ise hücre içine glikoz transportundan sorumlu olan GLUT-4'ün aktivasyonundaki fonksiyon kaybı ve glukozun hücre içi metabolizmasında rol oynayan enzim aktivitelerindeki bozukluktan kaynaklanır (12).

Obezite ve fiziksel inaktivite ve yaş insülin direnci için önemli risk faktörleridir. Gebelik, sigara, yanık, enfeksiyon, travma, malnutrisyon, cerrahi işlemler, ilaçlar (b-bloker, diüretik, steroid, moral kontraseptifler) insülin direncinin diğer risk faktörleridir. İnsülin direnci ölçümünde sıklıkla HOMA-IR gibi testler tercih edilmektedir. HOMA-IR, hem noninvazif hem de pratik bir test olduğundan insülin direncinin değerlendirilmesinde daha çok tercih edilmektedir (13).

2.1.4.3 Bozulmuş İnsülin Salınımı

Normal bireylerde insülin proinsülinin parçalanmasıyla elde edilir ve salgılanan insülinin %10-20 sini proinsülin oluşturmaktadır, buna karşılık tip 2 DM hastalarında bazal olarak salgılanan proinsülin/insülin >%40 oranında artmıştır (14).

Normal ve diyabetik bireyler arasındaki fark arjinin ve glukozla uyarılma sonrası daha da belirgin hale gelir (15).

Proinsülin artışı sadece obesitede insülin direncine karşı oluşan talebe bir cevap olarak değil aynı zamanda obesite derecesiyle ilişkili olarak beta hücre disfonksiyonunun da bir sonucudur (15). Bu bulgular, beta hücrelerde proinsulinin insüline dönüşümü tip 2 diyabette bozulduğunu ya da granüllerde yeterli olgunlaşma zamanı olmadığı için daha fazla proinsilün salgılandığını göstermektedir.

2.1.4.4 Adacık Amiloid Polipeptidin Rolü

Adacık amiloid polipeptid (AAPP) pankreas beta hücrelerinde insülin salgılayan granüllerde depolanmaktadır. Serumda insülin konsantrasyonunun onda biri düzeyde bulunan ve insülinle beraber salgılanan amilin Tip 2 diyabet hastalarının pankreasında yüksek miktarlarda bulunur (16).

İlk faz insülin ve amilin konsantrasyonları, bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda ve diyabetik hastalarda düşük olarak tespit edilmiştir (17).

Yüksek konsantrasyondaki amilin glukoz uptake'ni azaltarak ve endojen insülin salgısını inhibe ederek, tip 2 diyabet patogeneğinde direk etkin rol oynadığını düşündürmektedir (18). Ancak, fizyolojik miktarda salgılanan amilin insanlarda insülin eylem ve salınımı üzerine akut etkisi yoktur (19).

Bir diğer taraftan, amilin antagonisti uygulanan sıçanlarda kan şekerlerinde düşme ve insülin sekresyonunda artma, amilinin insülin sekresyonu üzerine inhibe etkisini düşündürmektedir (20).

Amilinin tip 2 diyabette nedensel bir role mi sahip veya sadece insülin sekresyonunda defektin bir sonucu olarak mı arttığı hala açık değildir. Amilin geni ile tip 2 diyabet arasında kuvvetli bir ilişki ortaya konmuştur (21).

İnsan amilinin bir sentetik analog olan Pramlintid tip 1 ve 2 diyabetli hastalara subkütan verildiği zaman mide boşalmasını yavaşlatır,

postprandiyal artmış kan şekerini düşürür, HbA1c konsantrasyonları düzenler (21).

2.1.4.5 Diyet, Obezite ve İnflamasyonun Rolü

Son yıllarda ülkemiz nüfusunda da bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabet sıklığı önemli ölçüde artmıştır (22). Bu gruplarda ve diyabet gelişen hastalarda en çarpıcı özellik diyabet riskini artıran kilo artışı ve sedanter yaşamın ön planda gözükmesidir (23). Örneğin obezite insülin aracılıklı periferik glukoz alımına karşı direnç geliştirir ve beta hücrelerin glukozla karşı duyarlılığında azaltabilmektedir (24). Bu defektleri kan şekerini normale doğru düşürmeye neden olan kilo kaybıyla büyük ölçüde tersine çevirmek mümkündür. Kilo kaybı kadar etkin olmasa da fiziksel egzersiz de glukoz toleransını düzelterek aşikar diyabete gidişi engelleyebilir.

Obezitenin indüklediği insülin direncine ait mekanizma tam manasıyla anlaşılamamıştır. Yağ dağılım paterni ve belki beta-3 adrenerjik reseptörde bir genetik anormallik katkı sağlıyor olabilir. Obezitede aktivitesi artan C-Jun amino-terminal kinaz (JNK) yolu insülin etkisini engellemek suretiyle obezite ve insülin direnci arasındaki ilişkinin önemli bir aracı olabilir. Obez hayvan modellerinde, JNK'nın yokluğu insülin duyarlılığını arttırdığı ve yağlanmayı geriletmediği ortaya konmuştur (25).

Birçok çalışmada diyabet ve ateroskleroz patogenezi obeziteye bağlayan ortak arabulucu olarak inflamasyonun rolü üzerine vurgu yapılmaktadır (26).

Tip 2 diyabetes mellitus insidansı, C-reaktif protein (CRP), interlekin-6 (İL-6), plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAİ-1), tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa), beyaz hücre sayımında içeren inflamatuvar belirteçlerinin artan seviyeleriyle ilişkili bulunmuş (27).

İnflamatuvar aktiviteyi uyaran adipokinler ve yağ dokusundan salgılanan faktörler sıçan modellerinde gösterildiği gibi insülin direnciyle ilişkilidir (28).

Anti inflamatuvar özelliklere sahip statin ve thiazolidionlar teröpatik sağladıkları faydanın ötesinde sırasıyla glukoz ve kolesterol seviyelerinde düşürücü etkileride vardır. TNF inhibitörleri ve hidroksiklorokin gibi anti-inflamatuvar hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç kullanan romatoid artrit veya sedef hastalığı olan hastalarda, diğer ajanlara göre daha düşük diyabet insidansının ile ilişkili bulunmuştur (29).

2.2.1 İNSÜLİN DİRENCİ ÖLÇÜM METODLARI

A.İndirekt metodlar

a.Açlık insülin düzeyi ölçümü:

Normal glukoz toleransı olan bireylerde açlık insülin düzeyi>13 u/ml olanların %74'ü; açlık insülin düzeyi >18 u/ml olanların %100 ünde insülin direnci saptanmıştır. Pratik, ucuz ancak güvenilirliği azdır (13).

b.İnsülin, glukoz ,C-peptid oranlarına göre insülin direnci:

-insülin(p/ml)/glisemi oranı(pm)>22

-glisemi(mg/dl)/insülin(u/ml) oranı<6

-insülin(pm)/C-peptid (pm) oranı>0.1 ise periferik insülin direncinden bahsedilir.

Geniş vaka gruplarını içeren toplum çalışmalarında, klinik pratikte kullanılır.

c.OGTT.

OGTT (oral glukoz tolerans testi) 1.saat insülin düzeyi normal bireylerde 80 u/ml altındadır. Bunun üstündeki değerler insülin direncini gösterir.

B.İnsülin direncinin direkt ölçümü

İnsülin direnci belirlemede altın standart olarak öglisemik hiperinsülinemik klemp metodu uygulanır.

Ancak günlük klinik pratikte öglisemik hiperinsülinemik klemp metodu ile korelasyonu iyi olan HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment-İnsülin Resistance) formülü kullanılmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalarda kullanılan basit pratik bir yöntemdir.

$\text{HOMA -IR} = \text{Açlık plazma insülini(u/ml)} \times \text{AKŞ(mg/dl)} \times 0.0555 / 22.5$
--

Normal bireylerde 2.1-2.7, glukoz tolerans bozukluğu olan bireylerde 4.3-5.2, tip II diyabetiklerde 8.3-9.5 arası normal değerler olarak kabul edilmiştir. Bu değerlerin üzerinde insülin direnci varlığı değerlendirilir. Ayrıca glukoz sürekli infüzyonu, minimal metod (IVGTT) kullanılabilecek diğer insülin direnci belirleyen testlerdir.

2.2.2 DİABETES MELLİTUS TANI KRİTERLERİ

1997 Yılında Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tarafından düzenlenen glisemi kriterleri, yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonucunda AKŞ (Açlık Kan Şekeri) için >126 mg/dl (7.0 mmol/l) ve 2. saat TKŞ veya randomize KŞ >200 mg/dl (11.1 mmol/l) olarak belirlemiştir. 2010 yılında ise HbA1c, ölçümlerinin standardizasyonunun sağlanması nedeni ile tanı kriterleri arasına girmiştir. HbA1c > %6.5 ve üzeri değer eşik değeri olarak belirlenmiştir (30).

Tablo 2.2.: DM tanı kriterleri (ADA)

Günün herhangi bir saatinde, aç veya tok olunmasına bakılmaksızın ölçülen plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dl (11.1 mmol/L)'ye eşit veya üzerinde olması ve beraberinde poliüri, polidipsi ve açıklanamayan ağırlık kaybı gibi diyabet semptomlarının bulunması,
En az 8 saatlik tam açlık sonrası, açlık plazma glukoz düzeyinin 126 mg/dl(7,0 mmol/L)' ye eşit veya üzerinde olması,
75 g' lık oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında 2. saat plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dl'ye eşit veya üzerinde olması diabetes mellitus tanısı için yeterli bulunmaktadır.
HbA1c>%6.5 Ulusal Glukozehemoglobin Standartizasyon Programı (National Glycohemoglobin Standardization Program) tarafından onaylanmış ve DCCT ölçümüne göre standartize edilmiş metod kullanan laboratuarda yapılmış olan test

Prediyabet terimi Amerikan Diyabet Cemiyeti 'nin (ADA) diabet tanısı değerleri haricinde belirlediği bozulmuş açlık glikozu (100-125 mg/dl) ve bozulmuş glukoz toleransı (140-199 mg/dl)nı tanımlamaktadır (31).

Ayrıca ADA glikolize hemoglobin (HbA1c) değerinin 5.7-6.4 arasında olmasını pre-diyabet olarak göz önünde bulundurmaktadır (32).

Tip 2 DM patogenezinde en önemli parametre genetik ve çevresel faktörlerin etkilediği periferik insülin direnci ve rölatif insülin yetmezliği olarak tanımlanabilir. Hangi parametrenin primer sorumlu olduğu tartışılırken beta hücre fonksiyon bozukluğu ve insülin direncinin birbirleri ile etkileşime girdiği bilinmektedir (6).

2.2.3. DİYABETİN KOMPLİKASYONLARI

Tip 1 diyabetli hastalarda mikrovasküler komplikasyonlara bağlı son dönem böbrek yetmezliği önemli bir mortalite nedeniyken, tip 2 diyabetik hastalarda makrovasküler komplikasyonlara bağlı mortalite sıklığı artmaktadır. Diyabetli hastalarda Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Tip 2 diyabetlilerde özellikle koroner arter hastalığı (KAH) riski non-diyabetiklere göre 2-4 kat daha yüksektir. Bu hastaların %60-75'i makrovasküler olaylar nedeni ile kaybedilir. Diyabetli de ateroskleroz daha erken yaşlarda ortaya çıkar, multisegmenter tutulumlu ve daha yaygındır. Diyabetin akut komplikasyonların yaygınlığı farkındalık ve tedavi etkinliğinin ve imkanlarının gelişmesiyle beraber önemli ölçüde azalmıştır ve mortalite sıklığında düşme raporlanmıştır. Geç komplikasyonların gelişmesi daha çok diyabetin süresiyle ilişkilidir (33)

A. Akut (metabolik) komplikasyonlar

1. Diyabetik ketoasidoz
2. Hiperosmolar non-ketotik koma
3. Hipoglisemi koması
4. Laktik asidoz

B. Kronik (dejeneratif) komplikasyonlar

1. Makrovasküler hastalıklar
 - a. Kardiyovasküler hastalıklar(koroner arter hastalığı, dilate kardiyomyopati, kardiyak otonom nöropati)
 - b. Serebrovasküler hastalıklar (iskemik serebrovasküler olay, hemorajik serebrovasküler olay)

- c. Periferik damar hastalıkları (hipertansiyon, kladikasyo
intermittant, iskemi, ampütasyon)

2. Mikrovasküler komplikasyonlar

- a. Diyabetik nefropati
- b. Diyabetik retinopati
- c. Diyabetik nöropati

2.2.3.1 DİYABET VE KARDİOVASKÜLER HASTALIKLAR

Hastalıkların patofizyolojisi diyabet tiplerinde farklı olsada, mikrovasküler ve makrovasküler ve nöropatik içeren birçok komplikasyon diyabet tiplerinden bağımsız olarak aynıdır. Hiperglisemi mikrovasküler ve metabolik komplikasyon için belirleyici gibi görünmektedir. Makrovasküler komplikasyonlar glisemiyle en az ilişkili olabilir. Diabetes mellitus (DM) koroner kalp hastalığı ve hipertansiyondan bağımsız olarak kalp yetersizliği (KY) riskini artırır ve kardiyomyopati neden olabilir. Diyabetik kardiyomyopati terimi, ilk olarak koroner kalp hastalığı olmayan kalp yetmezlikli dört diyabetik erişkinlerde postmortem bulgular dayalı tanımlandı (34).

Diyabetik kardiyomyopati, koroner kalp hastalığı ve hipertansiyon gibi tanımlanan sebeplerden bağımsız meydana gelmiş ventriküler disfonksiyon olarak tanımlanabilir (35,36). Ancak, yoğun insülin tedavisi alan tip I diyabetik hastalarda diyabetik kardiyomyopati nadir gözükmemtedir (37).

Kardiyovasküler hastalıkların diyabet hastalarında en önemli mortalite nedenidir. Sol ventrilül fonksiyonları korunmuş diyabet hastalarında, kalp yetmezliğine gidiş için predispozan olan sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu gelişebilir. Diyabet hastalarında diyastolik disfonksiyon görülme sıklığı %30-60 arası raporlanmıştır (132).

Hipertansiyon ve koroner arter hastalığı tamamen bağlantılı olmasa da diyabet ve kalp yetmezliği arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Öncelikli olarak koroner ve romatizmal hastalıklar göz ardı edildiği zaman diyabetik bayanlarda 5.5 ve erkeklerde 3.8 kat kalp yetmezliğinin göreceli riski artmaktadır (38).

Framingham Çalışması, diyabet ve kalp yetmezliği arasında sıkı bir bağlantı ortaya koymuştur (38). Bu riskin erkeklerde 2.4 kat bayanlarda 5 kat diğer popülasyona göre artığı ortaya konmaktadır. Koroner arter hastalığı ve hipertansiyondan bağımsız olarak diyabet kalp yetmezliği için bir prediktörüdür.

Yaşlı diyabetik hastalar arasında kalp yetmezliği sıklığı daha fazladır. 1994 ve 1999 yıllarını kapsayan 15000 katılımcı 65 yaş üstü diyabetik hasta arasında yapılan araştırmada kalp yetmezliği prevalansı % 22,3 olarak raporlanmıştır (138).

2.2.3.2. Kardiyomyopatinin Karakteristikleri

Diyabetik kardiyomyopatiye bağlı sol ventrikül disfonksiyonu kendini sistolik ve diyastolik disfonksiyon olarak gösterir (39-42). Gözleme dayalı fonksiyonel disfonksiyonun spektrumu aşağıda gösterilmiştir.

Strong Heart çalışmasına göre diyabetik hastalar normal bireylerle karşılaştırıldığında artmış sol ventrikül kitlesi, duvar kalınlığı ve arteriyel sertlik ve düşük sistolik fonksiyon olduğu rapor edilmiştir (43). Bu anormallikler vücut kitle indeksi ve arteriyel kan basıncından bağımsızdır.

Belirgin kalp yetmezliği olmayan diyabetik hastaların non invazif kardiyak performans değerlendirilmesi uzun preejeksiyon süresi ve azalmış ejeksiyon zamanı olduğunu göstermiştir. Bu bulgular istirahatte sol ventrül ejeksiyon fraksiyonunda düşme ve azalmış sistolik fonksiyonla ilişkilidir. Diyabetik hastalarda kardiyak rezervin göstergesi olan, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun egzersize yanıtı düşüktür (44,45).

Diyastolik disfonksiyonda belirgin bozulma daha çok kötü glisemik kontrol ve aynı zamanda hipertansif olanlarda görülmektedir (46).

2.2.3.3. Diyastolik Disfonksiyonun Evreleri

Diyastolik disfonksiyon, evre I (hafif) den kötü prognozun artan olasılığını yansıtan evre III (ciddi) e kadar, klinik ve ekokardiyografik olarak 3 evrede incelenebilir (47).

Evre I diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda aşağıdaki bulgular beklenir; Mitral E/A oranı $<0,8$ pulmoner venöz akımda baskın sistolik akım ($S > D$), annüler e' <8 cm / s (septal ve lateral) ve E / e' oranı < 8 (septal ve lateral). Deselerasyon zamanı normal olan yaşlı bireylerde mitral E/A oranında azalma diyastolik disfonksiyon teşhisi için kullanılmamalıdır.

Evre II diyastolik disfonksiyon olan hastalarda; Mitral E/A oranı > 1 . pulmoner venöz akımda baskın sistolik akım ($S > D$), annüler e' <8 cm / s (septal ve lateral) ve ortalama E/e' oranı > 10 (septal ve lateral). Orta düzeyde diyastolik disfonksiyonu olan bazı hastalarda; sadece sol ventrikül diyastol sonu basıncı Ar-A süresi ≥ 30 ms artmış olarak tanımlanmıştır. Ciddi diyastolik disfonksiyon ile (Evre III) kısıtlayıcı sol ventrikül dolum yansıtan E / A oranı ≥ 2 ve DT <160 ms, IGZ ≤ 60 ms, sistolik dolum fraksiyonu $\leq \% 40$ ve ortalama E/e' oranı ≥ 13 . kısıtlı LV dolumu, bazı hastalarda başarılı tedavisi ile bozulmuş gevşeme geri dönebilir Oysaki bazılarında LV dolumu kısıtlayıcı olmaya devam etmektedir (48).

Tablo 2.3: Diyastolik disfonksiyon evreleme kriterleri

Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti Diyastolik Disfonksiyon Evreleme Kriterleri

	Normal	Evre I	Evre II	Evre III
Mitral E/A oranı	> 0.8	≤ 0.8	0.8-2.0	> 2.0
Deselerasyon zamanı (msec)	140-200	>200	160-200	<160
e' septal (cm/sec)	≥ 8	< 8	< 8	< 8
e' lateral (cm/sec)	≥ 10	< 10	< 10	< 10
Ortalama E/e' (cm/sec)		< 8	9 -12	≥ 13
Sol atriyum çapı (mL/m2)	> 34	≥ 34	≥ 34	≥ 34
Pulmoner ven sistolik /diyastolik		> 1	< 1	< 1
Ar-A (msec)		< 0	> 30	> 30
Valsavra ile mitral E/A oranında değişme		$< \%50$ azalma	$\geq \%50$ azalma	$\geq \%50$ azalma

Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti kaynaklarından uyarlanmıştır.

2.2.4. AMİLİN VE DİYABET

Tip 2 diyabetes mellitus periferik insülin rezistansı ve insülin sekresyonunda azalma ile karakterize ve adacık beta hücre kaybıyla ilişkilidir. (49-51)

Adacık amiloid birikimleri ve hiperglisemi tip 2 DM de ilerleyici beta hücre kaybına katkıda bulunmaktadır (52-54). Adacık amiloid, adacık beta hücrelerinden insülinle beraber sekrete edilen 37 amina asitlik polipeptid olan amilinin agregasyonu ile oluşmaktadır (55,56).

Proteinazlar tarafından hidrolize edilemeyen masif amilin adacık beta hücrelerinde adacık amiloid olarak birikmektedir (57).

Amiloidin hücresel apoptozisi artırarak diyabet gelişimine katkı sağlamaktadır. (58-61) Adacık amiloid neden olduğu oksidatif ve endoplazmik retikulum üzerine stres beta hücre apoptozis sürecini hızlandırmaktadır (62,63).

2.2.5.AMİLİN VE KARDİYAK ETKİSİ:

ABD’de yetişkinlerin 3’de biri ve çocukların %17’si hala obez ve tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalıklar gelişimi için yüksek risk taşımaktadır (64-66).

Tip 2 DM’e ilerleme, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi bağımsız risk faktörleri dışında, primer olarak kalpte yapısal ve fonksiyonel patolojik değişiklikleri hızlandırabilmektedir (67-70).

Vücut yağlarında artma vücudun insüline cevabını etkileyebileceği, insülin rezistansı ön ayak olacağı ve sonuçta glukoz ve lipid homeostazında bozulmaya neden olacağı varsayılmaktadır. İnsülin rezistansı açık bir şekilde kalp hastalığıyla ilişkilidir.

Ancak, diyabetik hastalarda myokardın insülin duyarlılığı şaşırtıcı şekilde sağlam, bu da insülin rezistansı ikincil faktörlerin Tip 2 DM hastalarında kardiyak fonksiyonlara kritik olarak katkıda bulunabileceğini akla getirmektedir (71,72).

Hiperglisemi ve dislipidemiye ek olarak hastalarda obezite ve insülin rezistansıda hiperinsülinemi ve hiperamilinemi katkıda bulunur (73,74).

Oysa hiperinsulinemik cevap, insülin rezistanslı hastalarda tip 2 diyabet gelişiminden korumaya yönelik kompansatuvar mekanizma olarak görülmesine rağmen, beraberinde hiperamilinemiye yol açarak amiloid depolanmasına ve proteotoksositeye eşlik etmektedir (75). Tip 2 diyabetli hastaların %95'den fazlası pankreatik adacıklarında amilin amiloidler pozitif boyanmaktadır (76).

Tip 2 diyabet hastaları ve obeslerin böbreklerinde de amilin depolanması tespit edilmiştir (77). Hiperamilineminin myosit yapısını ve fonksiyonunu değiştirmek suretiyle ilerleyici kalp yetmezliğine katkıda bulunabileceğini, kardiyak amilin birikimine destekleyebileceği düşünülmektedir.

Amilin pankreatik beta hücrelerinden insülinle beraber salgılanan 4 kDa ağırlığında bir hormondur (78-79). Adacık amiloid polipeptid olarak da bilinen İnsan amilini amilojenik proteinler ve prionlarla benzer özelliklerde agregasyona sahip ve nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilidir (80).

Yüksek sekresyon hızında amilodojenik proteinler oligomerler, fibriller ve plaklar şeklinde kolayca bulunabilir. Soluble oligomerler fibriller ve plaklara göre amiloid türlerine göre daha toksik olduğu daha fazla oranda tanımlanmaktadır (81).

Oligomerler, kalsiyum dishemostazı hücre fonksiyonu ve apoptozise neden olarak hücre membranına saldırmaktadır. (82) Daha önceki veriler presenilin ve poliglutamin gibi kardiyak myositler kısıtlayan amiloidojenik peptitlerin birikiminin farelerde kalp yetmezliğini ve sitotoksiteyi indükleyebildiği gösterildi (83). Presenilin oligomerleri kardiyak myositlerde kalsiyum kullanımını değiştirerek ve sarkoplazmik retikulumda Ca-ATPaz etkileyerek zemin hazırlamaktadır.(84)

Gianni ve ark. tarafından, amilinin kalpte birikip birikmediğini, obezite ve tip 2 DM'de kalp yetmezliğiyle ilişkisi olup olmadığını, açıklığa kavuşturmak için zayıf, obez ve tip 2 diyabetik insanlarda kalpte amilin depolanması değerlendirmiştir. Hiperamilinamik fare kullanarak kardiyak amilin birikimiyle ilişkili kardiyak yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri araştırmış ve histopatolojik olarak birikim ortaya konulmuştur (84).

2.2.6. Amilinin Patolojik Önemli Formları

Amilin oligomerizasyonu ve proteotoksitesinin altında yatan koşullar karmaşıktır ve çok az anlaşılmıştır (85,86).

İnsan amilin amiloidojenitesi oligomer oluşumunu ve sarkolemma bağlanmayı desteklemektedir, bu iki durumda görünüşte bağımsız işlemlerdir. Küçük oligomerler sadece 1-2 saat içinde sarkolemmalara bağlanmakta, kalsiyum aracılı hipertrofik yolların aktivasyonu ile sonuçlanan, sarkolemmada kalsiyum geçirgenliğinde artışına neden olmaktadır. Aksine, amiloidojenik olmayan bir izoformu olan sıçan amilini, kalp myositlerine inkübe olduğu zaman, kalsiyum döngüsünü etkilememektedir (87).

Bu sonuçlar oligomerlerin amilinin patolojik önemli bir formu olabileceğini düşündürmektedir. Sarkolemmada amilin oligomerizasyonu yeni amiloid büyümesi için bir çekirdek gibi hareket edebilir. Membranda fibril gelişimi, kalplerin zararlı etkilerini ağırlaştıran, kalsiyum disregulasyonun ve

membranının yapısal değişikliği katkıda bulunur. Obez ve diyabetik hastaların hastalıklı kalplerinde bol miktarda bulunan 32 ile 64 kDa boyut aralığında olan büyük amilin oligomerleri suçlanmaktadır (88).

Kardiyomyopatiye sebebiyet veren kalbi infiltre eden amilodojenik proteinlerden transtiretin, hafif zincirli immunglobulin de, amiloid ilişkili hastalıklarda toksik oligomer hipotezini destekleyen veriler bulunmaktadır (89).

Veriler kalpte amilodojenik proteinlerin infiltrasyonu amiloid fibril oluşumundan önce kardiyotoksitete neden olabileceğini ima etmektedir (90). Kalpte amilin oligomer birikimi toksiktir ve kardiyak disfonksiyonlu tip 2 diyabete bağlı erken patolojik mekanizmayı açıklayabilir.

2.2.7. Hiperamilinemi ve İnsülin Direnci

Adacık amiloid polipeptit (AAPP) olarak da adlandırılan amilin, ilk olarak tip 2 diyabet hastalarında pankreas adacıklarında amiloid depolarından izole edilen 37 amino asitli bir polipeptittir (91,92).

Amilin, glukoz, serbest yağ asitleri, gıda alımı uyarısına cevap olarak beta hücreleri tarafından insülinle beraber salgılanır (93-95). Amilin, enerji dengesinin kontrolüne önemli bir rol oynar (96).

Amilin muhtemelen area postrema'da kendi reseptörünü uyarma yoluyla, yemek sonu doymayı teşvik ederek gıda alımını inhibe eder (97). Gıda alımı üzerine amilinin inhibe edici etkisi ayrıca nukleus traktus solitarius ve lateral parabrakial nukleus ile ilgili olduğu bilinmektedir (98).

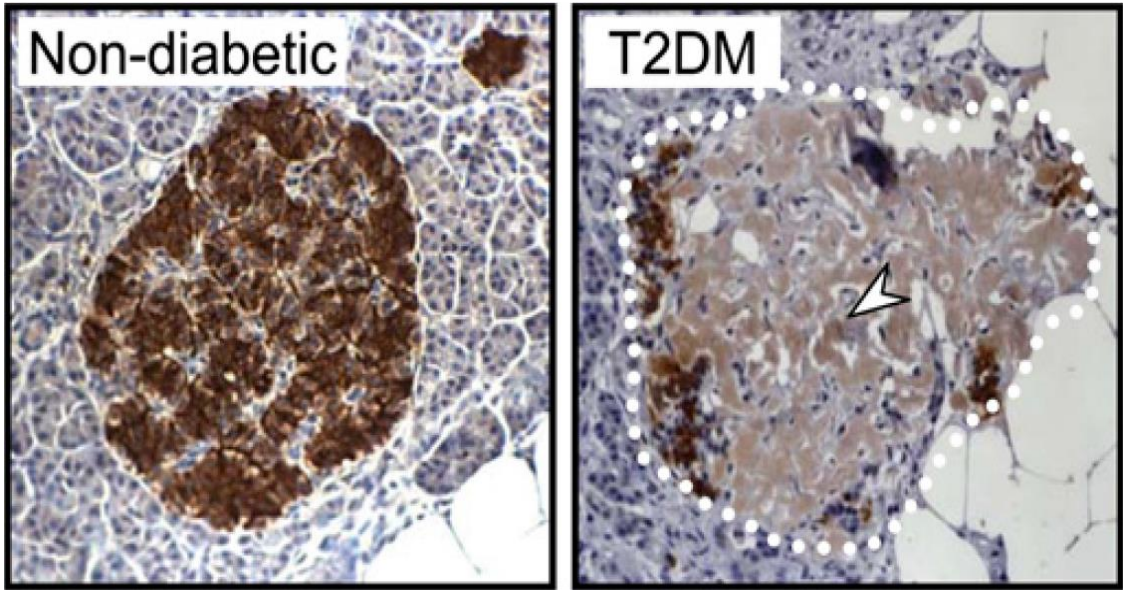
Beyinde amilin reseptör antagonisti kronik infüzyon sonrası vücut yağlanması artarken, amilinin kronik infüzyonu ağırlık artışı ve yağlanmayı azaltır (99,100). Amiloid birikimi, amiloid şekline depolanma eğilimine sahip proteinlerin hatalı katlanması ve hatalı yerleşimin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Bu proteinlerin en toksik olanları hücre membranıyla etkileşim

içinde olan ve erken oluşan çeşitli oligomer formlarından oluşmaktadır (101,102).

Buna karşılık, eğer hatalı katlanan adacık amiloid polipeptidler, fibriller halinde düzenlenirse, genelde daha az toksik, nispeten hareketsizdir fakat hücrel disfonksiyona katkı sağlayan ve fiziksel bariyer gibi rol oynayabilen hücre dışında birikme eğilimindedir (103,104).

Bazı proteinlerin amiloid fibriller veya oligomer formlarında oluşma eğiliminde olduğunu anlarsak, bu proteinlerin ortak planda fiziksel etkileşimlerini mütalaa etmemiz kolaylaşacaktır.

Şekil-2.1: İnsan adacık hücresinde adacık amiloid polipeptit depolanması



105. kaynaktan alınmıştır. İnsan adacık hücresi diyabetik olmayan solda ve diyabetik hastanın adacık hücrelerinde adacık amiloid polipeptit kaynaklı amiloid depolanması sağda beyaz okla gösterilmektedir.

Protein hatalı katlanması ve oligomerizasyonu: AAPP içeren amiloid proteinlerin, ortak özelliği yüksek oranda çok farklı oligomerik ve fibriller yapılar hatalı katlanma yeteneğine sahiptir. İn vitro deneyler oligomerlerin hatalı katlanmanın erken döneminde ortaya çıktığını, oysaki fibrillerin hatalı katlanmanın son noktasını temsil ettiği göstermiştir (106,107).

Oligomerlerin bazıları fibril formasyonu oluşturmasına rağmen, bir kısmı oluşmamaktadır. Deneysel yontemler kullanılarak elde edilen amiloid fibriller tipik klasik çapraz-beta yapısı sergilemektedir (108).

Üç boyutlu yapısı hakkında ayrıntılı bilgi elde edildiği için çizgili şerit ve bükülmüş morfolojideki AAPP fibrilleri iyi anlaşılmış olanlarıdır (109). Her iki durumda, AAPP iki telli yapıya sahiptir. Temel fark iki dizinin birbirine göre nasıl düzenlendiğinde yatmaktadır. izgili şerit fibril modellerinde fibriller aynı düzlemde yer alırken, oysa bükülmüş fibril modellerinde daha zikzaklıdır. Hemen hemen tüm amiloid proteinlerle ilişkili hastalıklarda her iki AAPP fibril tipler paralel ve hizalı bir yapıda yer almaktadır (110). Bu yapılarda, farklı moleküllerdeki aynı residüel yapılar birbiri üzerinde dizilme eğilimindedir. Bu yapı aynı hidrofobik kalıntıların yanyana gelmesiyle stabilize edilir (110). Oligomer oluşumu hidrofobik kalıntıların etkileşimi neticesinde kolaylaştırılır, fakat oligomer yapıların hakkında çok az şey bilinmektedir. Oligomerlerin genelde geçici ve polimorfik doğası nedeniyle yapısal yontemlerle yapılan çalışmaları zorlaştırmaktadır (111).

Bununla birlikte, oligomerlerin geniş kapsamda değişken boyut ve yapılarıdaki varlığı açıktır ama ortak özellikleri sitotoksik olmalarıdır (112,113). Farklı konformasyonda spesifik antikorlar kullanılarak farklı oligomer türleri tanımlanmaktadır (114,115).

Dikkat çekici olarak, bu antikorların bazıları amiloid proteinlerinden AAPP de içeren geniş bir dizi oligomerleri saptayabilir. A11 Amiloid hastalıklarda en yaygın toksik alt grup oligomeri tanımlayan spesifik bir antikordur (116). Doğrudan yapısal bilgiler herhangi bir hastalığa neden olan oligomer için kullanılabilir olmamasına rağmen Eisenberg ve ark. son zamanlarda büyük bir ilerleme rapor etti (116).

A11-pozitif oligomerin kristal yapısından elde edilen kısa bir alfa-B kristalin-peptit fragmanını belirlemeyi başardı. Genelde amiloid oligomerlerin de olduğu gibi oligomerin bu kısa peptid parçası toksiktir. Kristal yapıda bu

peptid antiparalel sarmallı silendir şekildedir. Araştırmacılar tarafından silindrin olarak adlandırıldı. Bu çalışma A11 pozitif oligomerlerin yapısı hakkında önemli bilgiler sağlayabilir.

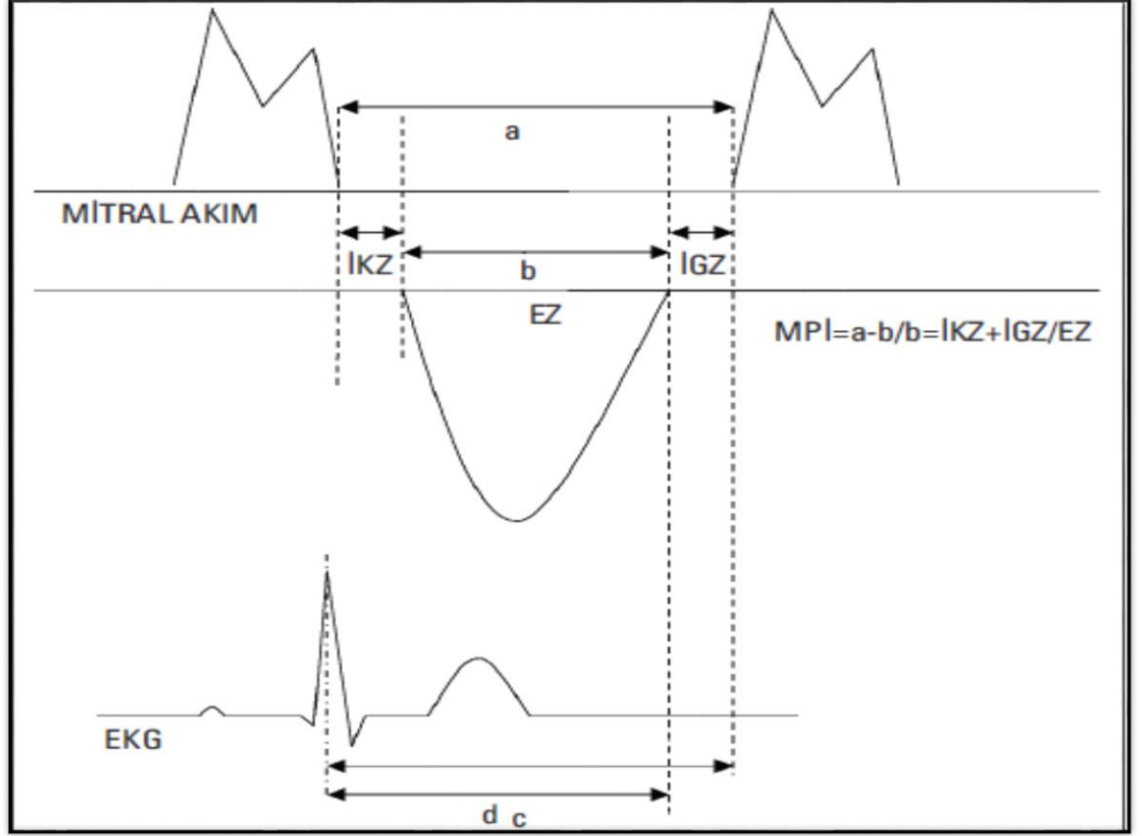
2.3. MİYOKARD PERFORMANS İNDEKSİ

İlk defa Tei Chuwa ve ark. tarafından tarif edilen myokard performans indeksi (MPI), myokardın hem sistolik hem diyastolik fonksiyonunun her ikisini de yansıtır. Kardiyovasküler hastalıklarda morbidite ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur.

MPI, kolay hesaplanır ve normal sağlıklı kişilerde dar bir aralığa sahiptir. Bu indeks kalp hızı, ventrikül yapısı ve ard-yükünden etkilenmeyen mitral ve aort akımlarından elde edilen Doppler traselerinden kolayca ölçülmektedir (117,118).

Doppler ekokardiyografi ile kalbin izovolümik gevşeme zamanı (İGZ) ile kasılma zamanların (İKZ) toplamının, ejeksiyon zamanına bölünmesi ile MPI değeri hesaplanmaktadır (Şekil 1).

Şekil 2.2: Miyokard performans indeksinin elde edilşinin şematik gösterimi.



a- Mitral akımın sonu ve başlangıcı arasındaki zaman aralığı, b: Sol ventrikül ejeksiyon zamanı, IKT: izovolemik kontraksiyon zamanı, IGZ: izovolemik gevşeme zamanı, c: Elektrokardiyografideki R dalgasının tepesinden mitral akımın başlangıcına kadar geçen zaman aralığı, d: Elektrokardiyografideki R dalgasının tepesinden ejeksiyon zamanının sonu arasındaki zaman aralığı , EKG-: Elektrokardiyografi MPI: myokard performans indeksi (8. kaynaktan uyarlanmıştır)

Bu parametreler Doppler ekokardiyografi ile elde edilebilen, kolay, ucuz, girişimsel olmayan bir yöntem olması avantaj sağlamaktadır. Özellikle iki boyutlu ekokardiyografide görüntü sağlamakta güçlük çekilen hastalarda kolayca kullanılabilmesi bir avantajdır.

Bu yöntemle ilgili ilk araştırmalar dilate kardiyomiyopati, akut myokard enfaktüsü ve primer pulmoner hipertansiyon hasta grupları üzerinde yapılmıştır (119,120,121).

Moller ve ark. (249) tarafından sağlıklı olgularda yapılan çalışma sonucunda MPI'nin normal değerinin 0.34 ± 0.04 olduğu ve Mİ geçiren olgularda bu değerin arttığı ortaya konmuştur. Başka bir çalışmada sağlıklı insanlardaki değeri 0.39 ± 0.05 , dilate kardiyomiyopatili hastalardaki değeri 0.59 ± 0.10 olarak tespit edilmiştir (122).

Sağ ventrikül miyokard performans indeksi (MPI) zellikle pulmoner hipertansiyonlu hastalarda değerlendirilmelidir. Sağ ventrikül miyokard performans indeksi primer pulmoner hipertansiyonlu bireyleri normal bireylerden ayırtedici en gl değişken değerdir (0.93 ± 0.34 'e karşılık 0.28 ± 0.04) (123).

Diyabet mellitus hastalarında primer myokardiyal hastalık varlığı (diyabetik kardiyomyopati) bu hastalarda iskemik, valvuler veya hipertansif kalp hastalığı yokluğunda myokardiyal disfonksiyonun delili ile kanıtlanabilir (124,125).

Diyastolik disfonksiyon, sistolik hasar öncesi diyabetik kalp kasının erken belirtisi olarak tanımlanmaktadır (126). Pattoneri ve ark. global myokardiyal disfonksiyon, diyastolik disfonksiyondan önce etkilendiği için, diyabetik kardiyomyopatinin en erken ekokardiyografik bulgusu olduğunu ortaya koymuştur (127).

Bununla beraber diyabetes mellitus hastalarında diyastolik disfonksiyonun altında yatan mekanizma geniş manasıyla bilinmemektedir.

Spencer ve ark. yaş ile MPI ilişkisini araştırmışlardır. Vasküler hastalık öyküsü olmayan, sinüs ritimli, normal kan basıncına sahip, önemli valvüler kalp hastalığı olmayan, duvar hareketleri, sol ventrikül kitlesi ve sistolik fonksiyonları normal olan kişileri değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak MPI, İGZ ve EZ (ejeksiyon zamanı)'da istatistiksel anlamlı değişikler saptamışlardır. Lineer ilişki göz önüne alındığında İKZ ve EZ'da anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir. İGZ de orta derecede lineer korelasyon vardır. Ancak MPI'de yaşla birlikte anlamlı lineer korelasyon vardır. Yaş ile MPI arasındaki anlamlı

lineer korelasyon 16-80 yaş arasında İGZ'da görülen artışa bağlıdır. Bu lineer ilişkilerin hiçbirisi güçlü değildir. Çünkü tüm dekadlarda değerler önemli derecede örtüşmektedir. Yaş artışı ile sistolik fonksiyonu normal olan pek çok kişide diyastolik fonksiyonların bozulduğu daha önceden gösterilmiştir. Dolayısıyla diyastolik fonksiyonların bileşeni olan İGZ ve MPI'de de yaşla değişiklik olacağı bilinmektedir (128).

Konvansiyonel ekokardiyografi ölçümlerine göre yaş, kalp hızı ve önyükten daha az etkilenmekte olan MPI atriyal aritmilerden etkilenebilmektedir. Bu indeksin girişimsel yöntemlerle ölçülen sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyon değeri ile paralel olduğu düşünülmektedir ve ventriküler geometri ile kalp hızı değişkenlerinden bağımsızdır (129).

Sistolik fonksiyon bozukluğu preejeksiyon zamanının uzaması ve ejeksiyon zamanının kısalması ile sonuçlanır. Sistolik ve diyastolik fonksiyonların her ikisinin anormal olması da miyokardiyal gevşemenin bozulmasına bu da gevşeme periyodunun uzamasına yol açar. Dolayısıyla bu intervallerden hesaplanan miyokard performans indeksinin hem sistolik hem diyastolik fonksiyonları yansıtacağı açıktır.

Diyabetik hastalarda da MPI yararlı bir parametredir. Tip II DM hastalarında normal popülasyonla karşılaştırıldığı bir çalışmada kontrol grubuna göre diyabetli hastalarda MPI belirgin bir şekilde artmış olarak raporlanmıştır (130).

Belirgin kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı olmayan diyabetli hastalarda yapılan bir çalışmada MPI ve albuminüri derecesi arasında kuvvetli bir ilişki tespit edilmiştir. Bu çalışma sonucunda, MPI'nın diyabetli hastalarda LV disfonksiyonu için hassas bir belirteç olabileceğini öne sürmüşlerdir (131).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu Seçimi

Çalışma için GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 01.11.2012 tarih ve 2012-122' nolu etik kurul onayı alınmıştır. Kasım 2012 ve Mayıs 2013 tarihleri arasında GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine ayaktan başvuran klinik olarak koroner arter hastalığı, yapısal kalp hastalığı olmayan, normotansif tip II diyabetes mellitus tespit edilen 18 yaş ve üzeri diyabete yönelik sadece oral tedavi alan 51 yetişkin gönüllü çalışmaya alınmıştır. Hastalara bilgilendirilmiş onam formu imzalatılmıştır.

3.2 Çalışma Dışlama Kriterleri

- 1) Anjiyografik stenoz kanıtı olan myokard enfaktüs öyküsü olan hastalar.
- 2) İstirahatte ekokardiyografi de bölgesel duvar hareket kusuru ve anlamlı elektrokardiyografi myokardiyal iskemik değişiklik tespit edilen hastalar.
- 3) Anlamlı kapak hastalığı, aritmi, kalp yetmezliği olan hastalar.
- 4) Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, hipertansiyon tanısı olan hastalar.
- 5) Osteoporoz, hiperparatiroidi, hipogonadizm, hipertiroidi, kronik böbrek yetmezliği olan hastalar.
- 6) Akut inflamatuvar ,kronik inflamatuvar veya otoimmün hastalığı mevcut hastalar (SLE, kronik osteomyelit, kronik hepatit, crohn, ülseratif kolit)
- 7) Tıbbi tedavi gerektiren psikiyatrik hastalığı bulunanlar
- 8) Sepsis bulguları olan hastalar
- 9) Malignitesi olan hastalar
- 10) Kognitif fonksiyon bozukluğu olan hastalar(demans,Alzheimer)
- 11) Gebe olan hastalar

12) Kronik alkol kullanımı olan hastalar

13) Müracaat esnasında pnomoni,üriner sistem v.b. enfeksiyöz hastalığı bulunan hastalar

14) Çalışmayı kabul etmeyip ,onam formu imzalamayan hastalar

Çalışmaya dahil edilen hastalar anamnez ve fizik muayene bulguları daha sonra da laboratuvar bulguları ile değerlendirilmiştir.

Her hastadan çalışma başlangıcında aşağıdaki bilgiler alınıp ve hasta takip formuna kaydedildi.

- a. Kimlik, adres ve iletişim bilgileri
- b. Bilinen eşlik eden kronik hastalığı olup olmadığı
- c. Kardiyolojik açıdan ayrıntılı sorgulama ve fizik muayene
- d. Hastalığı süresi, seyri ve kullandığı ilaçlar hakkında ayrıntılı bilgiler
- e. Laboratuvar parametreler
- f. Radyolojik parametreler

Anamnez

Hastaların yaş ve cinsiyet tayinleri sonrası diyabet yaşları, boy, geçirilmiş kaza ve ameliyatlar,enfeksiyöz hastalık durumları, kullanmakta olduğu ilaçlar, ailevi ve geçmiş hastalık öyküleri ,kardiyovasküler hastalık öyküsü, sorgulandı.

Fizik Muayene

Hastaların ayrıntılı sisitemik muayeneleri yapıldı. Vital bulguları (arteriyel kan basıncı, nabız, ateş vb.) boy, kilo ve bel çevresi ölçümleri yapıp kaydedildi.

3.3 KAN ALIMI VE LABORATUAR İNCELEMESİ

Hastaların normal takibi sırasında alınmış olan venöz kan örneklerinin fazla kanlardan ayrılmış serum örnekleri kullanıldı. Yine İç hastalıkları ve Endokrinoloji ve metabolizma polikliniğine çeşitli nedenlerle başvurmuş ve

önemli bir hastalık saptanmamış kişilerin normal rutin biyokimyası için alınan venöz kan örneklerinin fazlası bu çalışma için ayrıldı. Kan örneklerinden rutin biyokimyasal tetkikler (açlık kan şekeri, kreatinin, kalsiyum, magnezyum, fosfor, insülin, C-peptid, HbA1c, TSH, T4, Tokluk kan şekeri, 24 saatlik idrarda albümin düzeyi) çalışıldı. Serum amilin düzeyi için hastalardan 12 saat açlık sonrası antekubital venden alınan kan örnekleri 5000 g 5 dk santrifüj edildikten sonra Eppendorf tüplerinde GATA HEH Biyokimya Servisinde derin dondurucuda eksi (-) 80 C derecede biriktirildi. Serum amilin seviyeleri Eastbio Pharma'nın Human Amylin Elisa Kit kullanılarak ELISA yöntemi ile değerlendirildi.

3.4 Çalışmanın Olanakları

Çalışmaya alınan hastalar GATA Haydarpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Servisinde Tip 2 Diyabet tanısıyla takip edilen hastalardır. Çalışmada Kan tahlilleri için GATA HEH Biyokimya Laboratuvarı kullanıldı. Radyolojik tetkikler için GATA HEH Radyoloji Servisi imkanlarından faydalanıldı. Serum amilin seviyeleri ölçümü GATA HEH Biyokimya Servisinde gerçekleştirilmiştir.

3.5 Çalışma popülasyonu

Bu çalışmada klinik olarak koroner arter hastalığı olmayan asemptomatik normotansif 51 tip 2 DM hasta değerlendirmeye alındı. Anjiyografik stenoz kanıtı olan myokard enfaktüs öyküsü, istirahatte ekokardiyografide bölgesel duvar hareket kusuru, elektrokardiyografi de myokardiyal iskemik değişiklik, anlamlı kapak hastalığı, aritmi, kalp yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, hipertansiyon, ve diğer kronik hastalıkları olan hastalar çalışmadan çıkartıldı. Diyabetes mellitus tanısı ADA kriterleri dayanmaktadır. Hipertansiyon JNC 7 önerilerine göre tanımlanmaktadır.

Kan basıncı tüm katılımcılar 15 dakika dinlendikten sonra oturma pozisyonunun manuel tansiyon aleti ile en az 2 defa 2 farklı pozisyonda ölçüldü.

Ardışık 3 ölçümün ortalama değeri alındı, tip 2 diyabetes mellitus için 130/80 mmhg altında olanlar normotansif olarak değerlendirildi.

3.6 Ekokardiyografik ölçümler

Ekokardiyografik inceleme Philips iE33 xMATRIX model cihaz ve 3,5 mHZ prob kullanılarak hasta sol lateral pozisyonda ve sakin bir ortamda ekoakardiyografi konusunda deneyimli bir kardiyolog tarafından yapıldı. Ekokardiyografik değerlendirme Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti standartlarına uygun şekilde yapıldı. M-mod ekokardiyografi ile parasternal uzun eksen, apikal iki ve dört boşluk görüntülerinden; sol ventrikül sistol ve diyastol sonu boyutları, sol atriyum boyutları , aortik kök çapı, MAPSE (Mitral Annular Plane Systolic Excursion) ölçüldü. Nabız dalgalı Doppler ile apikal dört boşluk görüntüde mitral kapak uçlarına örnek hacim konularak sol ventrikül doluş örneği incelendi. 2 boyutlu(2B) ekokardiyografi ile parasternal uzun ve kısa eksen, apikal iki ve dört boşluk görüntülerinden ventrikül sistol ve diyastol sonu hacimleri, sol atriyum hacimleri, sol ventrikül duvar hareket skoru hesaplandı. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu modifiye Simpson metodu ile hesaplandı. Herbir parametre için en az üç ölçüm yapıp ortalaması kullanıldı.

3.7 Konvansiyonel Doppler EKO ölçümleri

Kayıtlar hastalar sol lateral dekubitis pozisyonunda alındı. Erken E dalgası, geç A dalgası, E/A oranı, sol ventrikül akış hızının E deselerasyon zamanı kaydedildi.

3.8 Doppler derive MPI

Doppler ölçümleri MPI hesap etmek için kullanılmaktadır. Ekokardiyografi ile elde edilen mitral dolum başlangıç ve sonu arasındaki interval zamanına “a”, aortik akışın başlangıçdan sonuna geçen zaman intervaline “b” ve bu 3 ölçümün ortalama değeri a ve b kullanılarak elde edildi. Bütün eko ölçümleri hastaların klinik verilerinden habersiz aynı kardiyolog tarafından yapıldı.

3.9 İstatistik Metod

Kategorik değişkenlerin tanımlayıcı analizlerinde frekans tabloları, sürekli değişkenlerin tanımlayıcı analizlerinde yüzde değerleri, dağılım yüzdeleri ve merkezi eğilim ölçütleri kullanıldı.

Sürekli değişkenlerin normal dağılım analizleri normallik eğrisi eklenmiş histogram eğrileri çizdirilerek ve Kolmogorov-Smirnov testi ile yapıldı

Kategorik bağımsız değişkenler ile normal dağılım göstermeyen sürekli bağımlı değişkenlerin karşılaştırılmasında 2'li kategorik bağımsız değişkenlerde Mann Whitney U testi, 3'lü kategorik bağımsız değişkenlerde Kruskal Wallis testi kullanıldı

Kategorik bağımsız değişkenler ile normal dağılım gösteren sürekli bağımlı değişkenlerin karşılaştırılmasında 2'li kategorik bağımsız değişkenlerde Student t testi kullanıldı

Sürekli değişkenler arasındaki korelasyonun incelenebilmesi için normal dağılım gösteren sürekli değişkenler arasında Pearson korelasyon testi, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler arasında Spearman korelasyon testi kullanıldı

4. BULGULAR

Hastaların temel klinik özellikleri Tablo-4.1'de verilmiştir. Ortalama median yaşları 48 olan hasta grubunun 19 kadın 32 erkek olgudan oluşmaktadır. Hasta popülasyonunun hepsi oral antidiyabetik tedavi alırken ve hiperlipidemik tedavi alan 28 hastaydı. 51 katılımcıdan 24 hasta hayatının bir dönemi sigara içen ve/veya aktif sigara içiciydi. Hastalardan sadece 4 hasta alkol almaktaydı. Hastaların hiçbirinde hipertansiyon tanısı yoktu ve antihipertansif tedavi almıyordu. Hastaların ortalama diyabet yaşı 5'ti. Katılımcılardan 6 hasta yeni tanı diyabetti.

Tablo-4.1: Çalışmaya katılan hastaların karakteristik özellikleri

KARAKTERİSTİK ÖZELLİKLER		
Yaş (yıl)	48±12	
Kadın/Erkek	19/32	
Sigara (var/yok)	24/27	
Alkol (var/yok)	.4/47	
Boy (cm)	168±8.6	
Ağırlık (kg)	86.5±16.6	
Bel çevresi (cm)	104±11	102/88
Kalça çevresi (cm)	109±10	
HbA1c (%)	6,8±1,1	<5.7
İnsülin (uU/ml)	12±7,8	2-18
Açlık kan şekeri (mg/dl)	145±44	<100
Tokluk kan şekeri (mg/dl)	212±79	<140
C-peptit (ng/ml)	2,5±1,1	0,8-5.2
Total kolesterol (mg/dl)	209±47	<200
LDL kolesterol (mg/dl)	125±35	<100
Trigliserid (mg/dl)	173±92	<150
Diyabet yaşı (yıl)	5±2	
Kalp hızı (atım/dk)	72±5	<90
Hgb (g/dl)	14,5±1,2	13-18
24 saat idrarda albümin (mg)	19±16,5	0-30 mg
Serum amilin seviyesi (pg/ml)	1117±899	
VKİ (kg/m²)	30±5	20-24,9

Tablo-4.2: Çalışmaya katılan hastaların EKO parametreleri

<u>EKOKARDİYOĞRAFI PARAMETRELERİ</u>	
Aort kökü çapı (cm)	32±3
Sol atriyum çapı(cm)	34,9±3,3
Ventrikül içi sistolik çapı (cm)	31,2±3,4
Ventrikül içi diyastolik çapı (cm)	50,2±3,7
Myokard performans indeksi a (MPIa)	397±33
Myokard performans indeksi b (MPIb)	291±25
Myokard performans indeksi (MPI)	0,36±0,8
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	64,9±2,8
Sağ myokard performans indeksi	0,36±1,2
Sağ karotis intima media kalınlığı (mm)	0,47±1,1
Sol karotis intima media kalınlığı (mm)	0,48±1,1
E deselerasyon zamanı (saniye)	206±40
Mitral E/A oranı	1,0±0,33
Tapse (mm)	25±3.6

Tablo-4.3: Amilin ile kardiyak parametreler arasındaki ilişki

	r	p
E.DES.	-0,133	0,353
MPI	0,443	0,001
SAĞ MPI	0,131	0,360
MİTRAL E/A	0,061	0,672
C-PEPTİD	-0,043	0,765
GLİKOLİZE HBA1C	0,009	0,947
İNSULİN	-0,006	0,965
ALBUMİNÜRİ	0,006	0,967
EJEKSİYON FRAKSİYONU	-0,134	0,350
AORT KÖKÜ	-0,271	0,054
SOL ATRİYUM ÇAPI	-0,240	0,089
SOL V. İÇİ SISTOLİK ÇAPI	0,118	0,411
SOL V. İÇİ DİAS. ÇAPI	-0,160	0,262
SEPTAL DUVAR KALINLIĞI	0,015	0,916
SAĞ KAROTİS	0,295	0,021
VKİ	-0,024	0,868
YAŞ	-0,454	0,001

Yukarıdaki amilin ile olan korelasyon değerleri tablo-4.3 dedir.

R değeride korelasyon katsayısını göstermektedir, sadece anlamlı olanlar için istatistiksel olarak

r değeri için;

0-0,400 arası, zayıf korelasyon

0,400-0,600 arası, orta düzeyde korelasyon

0,600-0,800 arası, iyi düzeyde korelasyon

0,800-1 arası ileri düzeyde korelasyon olarak tanımlanmaktadır.

Pozitif korelasyon: Değişkenlerin ikisi de aynı yönde hareket ediyorsa, yani biri artarken diğeri de artıyor, biri azalırken diğeri de azalıyorsa kullanılmaktadır.

Negatif korelasyon: Değişkenler zıt yönlerde hareket ediyor, yani biri artarken biri azalıyorsa kullanılmaktadır

Amilin ile spearman korelasyon (normal dağılmayan veriler) tablosu tablo-3 de gösterilmiştir.

Serum amilin seviyesiyle kardiyolojik parametrelerden sol myokard performans arasında istatistiksel olarak pozitif orta düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmuştur (r: 0,443 p<0.05).

Yine amilinle sağ karotis intima media kalınlığı arasında istatistik olarak pozitif zayıf düzeyde anlamlı korelasyon mevcuttur. (r: 0,295, p<0.05)

Amilin ile yaş arasında, istatistiksel olarak anlamlı orta düzeyde negatif korelasyon bulunmuştur (r=-0,454, p<0,05).

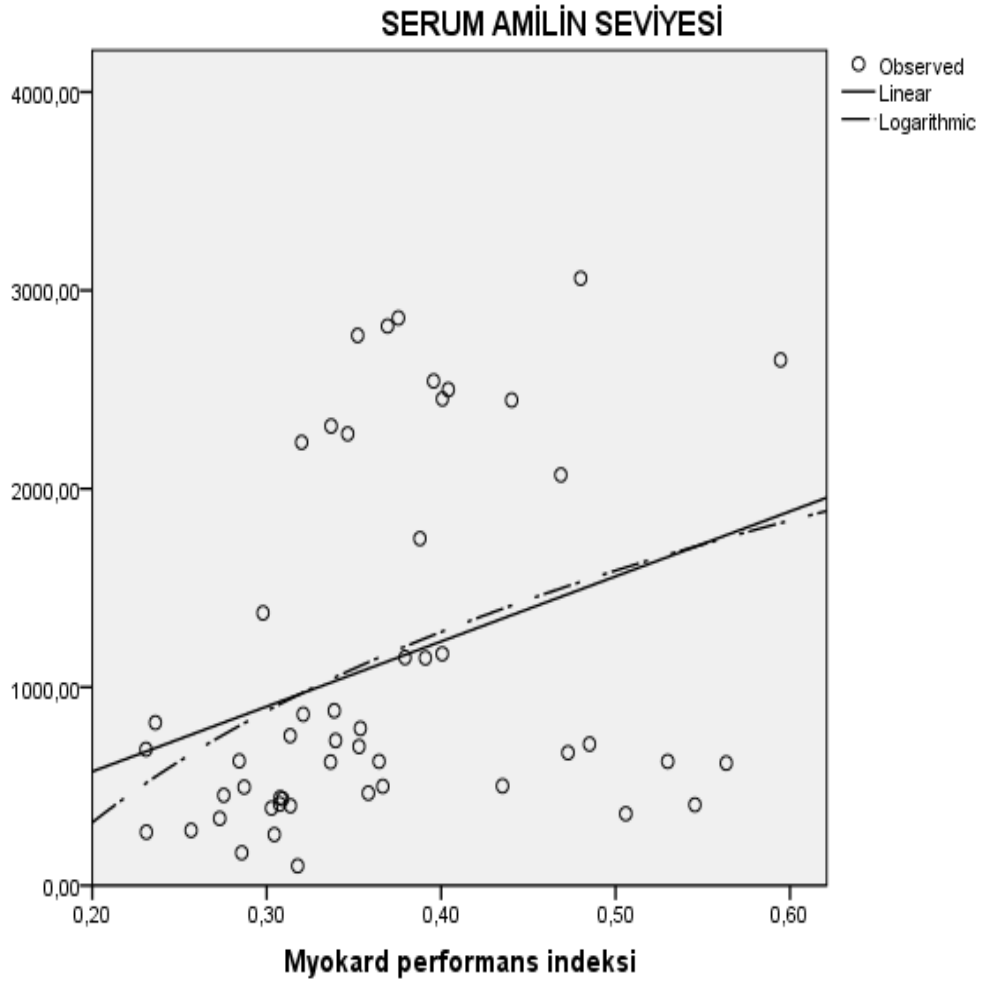
Tablo 4.4: Glikolize hemoglobulin ile albuminüri arasındaki ilişki

			Glikolize Hemoglobin A1C	24 saatlik idrarda Albümin
Spearman's rho	Glikolize Hemoglobin A1C	Correlation Coefficient	1,000	,430**
		Sig. (2-tailed)	.	,002
		N	51	51
	24 saatlik idrarda Albümin	Correlation Coefficient	,430**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,002	.
		N	51	51

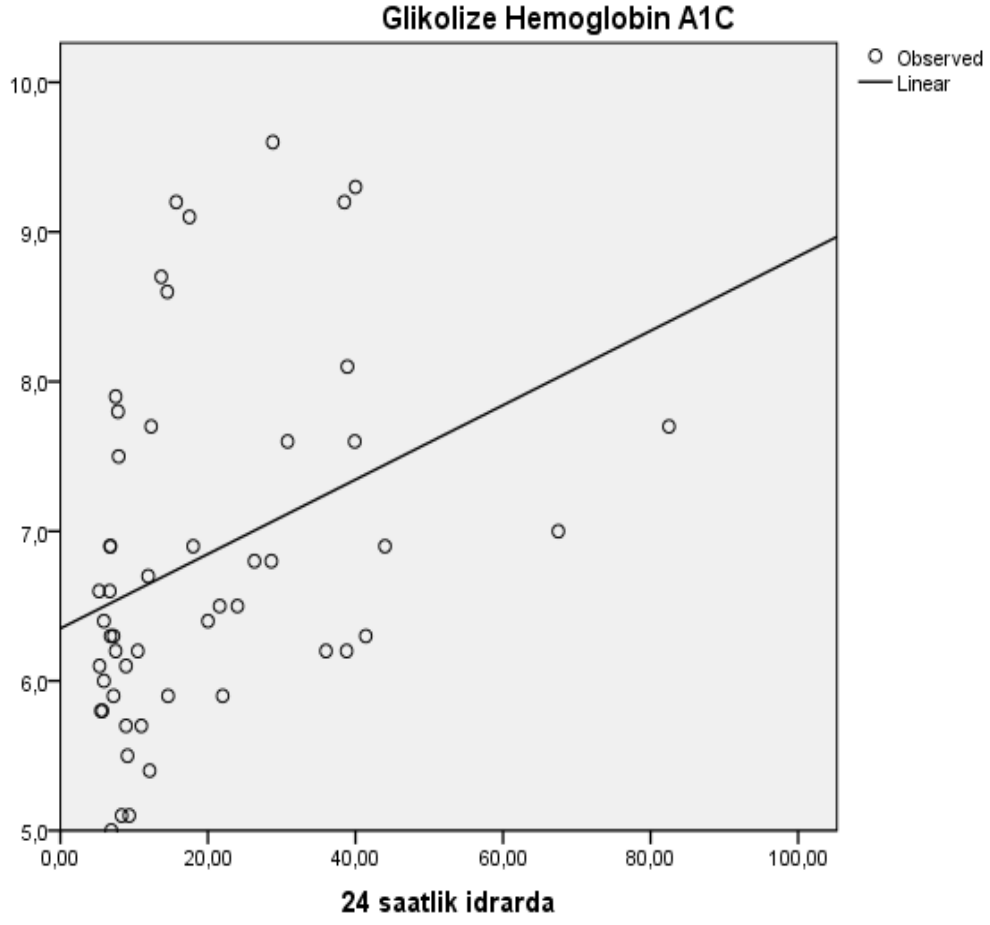
Tip 2 DM hastalarında mikrovasküler komplikasyonların göstergesi olan albuminüri düzeyi ve glisemik kontrolün göstergesi olan HbA1c arasında ilişki istatistiksel olarak anlamlı olarak gözlemlendi.

Glikolize HbA1c ile 24 saatlik idrarda albumin arasında istatistiksel olarak anlamlı orta düzeyde pozitif korelasyon mevcut ($r: 0,430$, $p<0,05$)

Şekil-4.1: Serum amilini ve myokard performans indeks arasında ilişki



Şekil-4.2: Glikolize hemoglobulin ile albuminüri arasındaki ilişki



5.TARTIŞMA

Diyabet bir halk sağlığı sorunu olarak tüm dünyada dramatik olarak artmaktadır. Diyabetin metabolik kontrolü için her ne kadar güncel tedavilere yeni tedavi rejimleri eklense de, var olan makrovasküler komplikasyonların patogenezi önlemeye yönelik küratif bir tedavisi yoktur. Tip 2 DM'de kaçınılmaz olarak, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi bağımsız risk faktörleri dışında, primer olarak kalpte yapısal ve fonksiyonel patolojik değişiklikleri hızlandırabilmektedir. En sık mortalite ve morbidite nedeni olan kardiyovasküler komplikasyonların erken tespit ve önlenmesi diyabetin yönetimi açısından büyük önem taşımaktadır.

Myokard performans indeksinde, varyasyonun bu kadar fazla olmasının nedeni çalışma dizaynı, çalışmaya alınan popülasyon, farklı metodoloji kullanılması ve iskemik kalp hastalığı ve hipertansiyon gibi altta yatan patolojiye eşlik eden bir çok hastalığın varlığına bağlanabilir. Boyer ve ark normotansif diyabet hastaları dışlandığı zaman, doku Doppler ölçümüyle diyastolik disfonksiyonun artmış olarak rapor ettiler (122). Fakat, diyastolik fonksiyonları bozulmuş hastalarda sistolik fonksiyonlar normal olabilir.

Diğer taraftan, myokard performans indeksi sistolik ve diyastolik disfonksiyonu birlikte yansıtan, Dopplerle hesaplanan, kolay tekrarlanabilir bir yöntemdir (134). İKZ ve İGZ toplamının ejeksiyon zamanına bölünmesiyle elde edilen bir değerdir. İskemik kalp hastalığı, pulmoner hipertansiyon ve hipertansiyon gibi çok hastalıkta her iki ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılmaktadır. MPI kalp hızı ve kan basıncından en az etkilenme, kolay nicel değerlendirme, çalışma takibi için uygunluk, maliyet etkinliği, avantajları olarak sayılabilir.

Sağlam ve ark. (135) normotansif erken dönem Tip 2 DM hastalarında LV (sol ventrikül) fonksiyonunda erken ortaya çıkan değişiklikler MPI tarafından tespit edilmektedir. Bulgular, artmış MPI'nin hipertansiyon olmayan asemptomatik diyabetik hastalarda diyabetik kardiyomiyopati erken

belirtisi olabileceğini göstermektedir. Buna ek olarak, sol ventrikül global disfonksiyonu hipertansiyon olmadan Tip 2 DM erken dönemde hemodinamik anormallikler ek olarak metabolik anormallikler bağlı olabilir.

Bu çalışmada, diyastolik disfonksiyonun erken değişiklerini ortaya koyan doppler aracılıklı MPI kullandık. Makrovasküler komplikasyonun klinik ve laboratuvar yansıması olmayan normotansif tip 2 diyabet hastalarında, histopatolojik olarak da gösterilen diyastolik disfonksiyon patogenezinde rol oynayan amilinin birikimini yansıtabileceğini düşündüğümüz serum amilin seviyesiyle MPI arasında korelasyonunu olup olmadığını inceledik. Bu çalışmada serum amilin seviyesinin özellikle ventrikül disfonksiyonun önemli bir göstergesi olan sol MPI arasında korelasyon olduğunu tespit ettik.

Palladini G. ve ark. (90) kalpte amiloidojenik proteinlerin infiltrasyonunun amiloid fibril oluşumundan önce kardiyotoksiteye neden olabileceğini iddia etmektedir. Serum amilin seviyesi ayrıca metabolik sendromdan diyabete kadar uzanan geniş bir spektrumda insülin direncinin bir yansıması amiloid birikimi neticesinde beta hücrelerinde apoptozisi artırmak suretiyle diyabet patogenezinde önemli bir role sahiptir.

Xinwei Hou ve ark. (136) amilinin, metabolik sendromla ilişkili güçlü inflamatuvar bir belirteç olduğunu ileri sürmektedir. Amilin-metabolik sendrom ilişkisi, obezite, inflamatuvar belirteçler ve insülin direnci de dahil olmak üzere diğer metabolik sendrom risk faktörlerinden bağımsızdır.

Sanda Depsa ve ark. (137) hiperamilinemi kalp miyosit yapı ve fonksiyonlarında değişikliklere neden olan kalpte amilin birikimi teşvik edebileceğini ortaya koydular. Transjenik farelerde insan amilini kullanarak, hiperamilinemi, biriken kardiyak amilin oligomerler myositte kalsiyum disregülasyonu sonucu, aktive olan kalsiyuma bağımlı olarak patolojik kalp hipertrofisi ve remodeling, ve diyastolik disfonksiyon teşvik etmektedir. Böylelikle, kardiyak amilin birikimi diyabetik kardiyopatinin başlangıcını

hızlandırmaktadır. Sande Depsa ve ark.'nın (137) yaptığı bu çalışma ilk olarak, amilin oligomerlerinin pankreas ve kalp hastalıkları arasında doğrudan bir ilişki olduğunu ve diyabetik kardiyomyopatinin multifaktöriyel patogeneze bağımsız katkı sağladığını ortaya koyması açısından önemlidir. Bu birikimin sonucu olarak kalp de disfonksiyonu bir göstergesi olan diyabetik kardiyomyopati nin tespitinde serum amilin seviyesi bir gösterge olabilir.

Ayrıca diyabetin mikrovasküler komplikasyonunu ortaya koymada önemli bir gösterge olan mikroalbuminürinin iyi glisemik kontrolle kontrol altına alınmasını mümkündür. Bizim çalışmamızda da olduğu gibi, diyabette glisemik kontrolün böbrek sonuçlarını değerlendiren 7 çalışmanın meta analizinde, konvansiyonel tedaviye karşı yoğun tedavinin mikroalbuminüri ve makroalbuminüri riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğunu vurgulamaktadır (139). Bizim çalıştığımız popülasyonda nefropati açısından sekonder nedenlerin olmaması ve sadece diyabet kontrolünün mikroalbuminüriyi önlemesine vurgu açısından HbA1c düzeyiyle mikroalbuminüri arasında anlamlı bir korelasyon olduğu ortaya konmuştur.

Hiperamilinemi, obezite ve insülin direnci olan hastalarda sık görülür, hiperinsülinemi ile birliktelik gösterir ve amiloid birikimi ile sonuçlanır. Amilin amiloidleri genellikle tip 2 DM bir pankreas bozukluğu olarak kabul edilir. Bununla birlikte, serum amilinin yüksek seviyeleri de dahil olmak üzere, kalp de dahil periferik organlarda amilin birikmesine ve proteotoksositeye yol açabilir. Bizim çalışmamızda serum amilin seviyesiyle sağ karotis intima kalınlığı arasında pozitif lineer bir korelasyon tespit ettik. Bu korelasyonun olması belki de bu birikimi destekleyen bir veri olabilir.

Bizim çalışmamızda amilin ile sağ ventrikül myokard performans indeksi arasında anlamlı bir ilişki ortaya konulamaması belkide diyabetik kardiyomyopatinin myosit fonksiyon ve yapısını bozmasında sol ventrikülün kitlesel olarak daha fazla etkilenmesine karşın sağ ventrikülde zamanla etkilenmesi nedeniyle çalışmaya yansımamış olabilir.

Belkide, çalışmamızda hasta popülasyonunda serum amilinin seviyesinin diyabet yaşı ile aralarında negatif bir korelasyon olması amilinin doku düzeyinde birikmesi bir yansıması olabilir.

Diyabet ve metabolik sendromun patogenezinde yaygın olarak sorumlu tutulan obezitenin myokard performans indeks üzerine etkisini ortaya koymak ve obezitenin oluşturduğu oksidatif stresin myokard üzerine patogenezdaki bağımsız riskini kantitatif olarak değerlendirmek ve amilinle ortak ilişkisini ortaya koymak patogenezin aydınlatılmasında önemli bir adım gibi durmaktadır.

Yakın zamanda yapılan meta analizde, metabolik sendromun kardiyovasküler hastalık ve mortalitesi ve inme riskinin iki kat artışla ilişkili olduğunu vurgulanmaktadır (133). Bununla birlikte prediyabet öncesinde erken ekokardiyografik değişikliklerle ortaya koyan kardiyovasküler rahatsızlığın belkide altında yatan patogenezinde yüksek amilin seviyesi suçlanabilir.

Serum amilin seviyesinin myokard da biriken adacık amiloid polipeptid birikimini ne ölçüde yansıttığı tartışmalıdır. Glabe ve ark. (112) tarafından farklı konformasyonda spesifik antikorlar kullanılarak farklı oligomer türleri tanımlanmaktadır. Belki ileride en toksik ve yaygın olan amilin türünün seviyelerini belirlemek ve ortaya çıkarmak ve onlara özgü tedavi rejimlerini hayata geçirmek kardiyovasküler hastalıkların seyrine olumlu müdahale ve yönetimi açısından elimizi kuvvetlendirebilir

Çalışmamızda normotansif ve kardiyovasküler bir patoloji tespit edilmemiş olan hastaların tip 2 DM'e bağlı ve hiperlipidemi gibi metabolik sendrom komponentlerine yönelik olarak oral antidiyabetik tedavi rejimi altında olması ve diğer mevcut tedavileri nedeniyle lipid profilinin serum amilin ve miyokard performans indeksi üzerine olan etkisini ortaya koyamadık.

Mevcut çalışmamızın kısıtlayıcı yönleri hasta populasyonun diyabet prevalansını yansıtacak düzeyde olmaması, daha sağlıklı veri ölçeği açısından sağlıklı kontrol grubunun olmayışı, normotansif diyabet hastalarının çalışmaya alınırken dışlama kriterlerinin değerlendirirken kardiyovasküler hastalıklar açısından anamnez, fizik muayene, aile öyküsü, EKG ve ekokardiyografi dışında objektif bulguları ortaya koyabilecek kardiyak ve koroner görüntüleme yapılmaması olarak düşünölebilir. Fakat çalışmaya kabul edilen hasta grubumuzun 60 yaşın altında olması bu durumu büyük ölçüde dışlamıştır. Diyastolik fonksiyonlar değerlendirilmesinde Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti kriterleri ışığında standart Doppler Eko teknikleri ve Doppler aracılıklı MPI kullanılması güncel ve objektif verilere dayanmaktadır.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Tip 2 DM hastaların serum amilin seviyesiyle sol myokard performans indeksi arasında istatistiksel olarak orta düzeyde anlamlı pozitif korelasyon olması diyabetin kardiyovasküler komplikasyonları yönelik erken değişiklikleri saptamak için serum amilin seviyesi bir prediktör değer olarak kullanılabilir. Diyabetik hastaların kardiyovasküler komplikasyonu dilate kardiyomyopatiye gidişi tespit etmeye yönelik amilin seviyesi takibinde kullanılabilir olması için daha kapsamlı ve kontrol grubuyla karşılaştırmalı, prospektif ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Obez ve insülin rezistanslı hastalarda, tip 2 diyabet gelişiminden korumaya yönelik olarak diyet ve egzersiz tedavinin ilk seçeneğini oluşturmaktadır. Bu tedaviyle insülin direncinin geriletilerek beraberinde bulunan kontrolsüz hiperamilinemi kontrol altına alınabilir. Bu şekilde hiperamilinemiye engelleyerek neden olduğu amiloid depolanması ve proteotoksisiteyi önlemek suretiyle diyabet patogenezinin geriletilmek mümkün olabilir.

Diyabetin erken dönemlerinde kompansatuvar mekanizma olarak artan hiperinsülineminin ve beraberinde bulunan hiperamilineminin normal fizyolojik seviyelere geriletmek sıkı glisemik kontrolle sağlanabilir gibi durmaktadır.

Karotis intima media kalınlığı ile amilin seviyesi arasında anlamlı ilişkiye vurgu yapan histopatolojik ve klinik gözleme dayanan kapsamlı ve prospektif yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Diyabette mikrovasküler komplikasyon takibinde albuminüri seviyesi gibi makrovasküler komplikasyonların ve aterosklerozun değerlendirilmesinde de ultrasonografi eşliğinde karotis intima media incelemesi diyabet takibinin rutin kullanımda önerilebilir.

Global myokardiyal disfonksiyon, diyastolik disfonksiyondan önce etkilendiği için, MPI diyabetik kardiyomyopatinin en erken ekokardiyografik bulgusunu ortaya koyması nedeniyle etkin kullanımının anormalliği erken tespit etme de başarı sağlayabilir.

7. KAYNAKLAR

- 1) Savona , C., The History of Diabetes Mellitus in Maltese Island Malta University Malta p4-10, 2002
- 2) Alan, C., Nathan, M., Savaria, P., Elizabeth, N., An Algorithm for the Care of Type II Diabetes Critical pathways in Cardiology, Journal of Evidence-Based Medicine, 8(4), p156-165, 2009
- 3) Powers, A.C., Diabetes Mellitus Part 14,Section 1, Chapter 323, Harrison Principles of Internal Medicine 16th ed. McGraw Hill p 2152-2180, 2005
- 4) Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87: 4-14
- 5) Roglic G, Unwin N. Mortality attributable to diabetes: estimates for the year 2010. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87: 15-9
- 6) Diabetes fact sheet-2011, national center for chronic disease prevention and health promotion, division of diabetes translation.
www.cdc.gov/diabetes.html.
- 7) Satman, İ., TURDEP-II Çalışma Grubu, Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prelevelans Çalışması, Sonuçları
www.turkendokrin.org/files/file/TURDEPII2011.pdf
- 8) Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (American Diabetes Association, Diabetes Care 2010;33:62-69).
- 9) Kahn SE Prigeon RL, Mcculloch DK. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and B-cell function in human subjects ;evidence for a hyperbolic function .*Diabetes* 1993;42:1663-1672

- 10) Martin BC, Warram JH, Krolewski AS et al. Role of glucose and insulin resistance in development of type II diabetes: results of a 25 year follow-up study. *Lancet* 1992;340:925-929.
- 11) Choi K, Kim YB. Molecular mechanism of insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Korean J Intern Med*. 2010;25(2):119-29.
- 12) Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. 26/4/2010 Pathogenesis of insulin resistance in skeletal muscle. *J Biomed Biotechnol*.
- 13) Manley S. E, Luzio S D, Stratton I M, et al. Preanalytical, analytical, and computational factors Affect Homeostasis Model Assessment Estimates. *Diabetes Care*. 2008;31:1877–1883
- 14) Kahn SE, Halban PA. Release of incompletely processed proinsulin is the cause of the disproportionate proinsulinemia of NIDDM. *Diabetes* 1997; 46:1725.
- 15) Roder ME, Dinesen B, Hartling SG, et al. Intact proinsulin and beta-cell function in lean and obese subjects with and without type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22:609.
- 16) Westermarck P, Johnson KH, O'Brien TD, Betsholtz C. Islet amyloid polypeptide--a novel controversy in diabetes research. *Diabetologia* 1992; 35:297.
- 17) Mäkimattila S, Fineman MS, Yki-Järvinen H. Deficiency of total and nonglycosylated amylin in plasma characterizes subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2822.

- 18) Hull RL, Westermark GT, Westermark P, Kahn SE. Islet amyloid: a critical entity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3629.
- 19) Wilding JP, Khandan-Nia N, Bennet WM, et al. Lack of acute effect of amylin (islet associated polypeptide) on insulin sensitivity during hyperinsulinaemic euglycaemic clamp in humans. *Diabetologia* 1994; 37:166.
- 20) Bennet WM, Beis CS, Ghatei MA, et al. Amylin tonally regulates arginine-stimulated insulin secretion in rats. *Diabetologia* 1994; 37:436.
- 21) Bell GI, Froguel P, Nishi S, et al. Mutations of the human glucokinase gene and diabetes mellitus. *Trends Endocrinol Metab* 1993; 4:86.
- 22) Engelgau MM, Geiss LS, Saaddine JB, et al. The evolving diabetes burden in the United States. *Ann Intern Med* 2004; 140:945.
- 23) Sullivan PW, Morrato EH, Ghushchyan V, et al. Obesity, inactivity, and the prevalence of diabetes and diabetes-related cardiovascular comorbidities in the U.S., 2000-2002. *Diabetes Care* 2005; 28:1599.
- 24) Henry RR, Scheaffer L, Olefsky JM. Glycemic effects of intensive caloric restriction and isocaloric refeeding in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61:917.
- 25) Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature* 2002; 420:333.
- 26) Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006; 116:1793.

- 27) Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, et al. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes* 2003; 52:1799
- 28) Haffner S, Temprosa M, Crandall J, et al. Intensive lifestyle intervention or metformin on inflammation and coagulation in participants with impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2005; 54:1566.
- 29) Solomon DH, Massarotti E, Garg R, et al. Association between disease-modifying antirheumatic drugs and diabetes risk in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis. *JAMA* 2011; 305:2525.
- 30) Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus .American Diabetes Association, *Diabetes Care* 2010;33:62-69
- 31) Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2010;33:1665–1673
- 32) Standards of Medical Care in Diabetes 2013. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. American Diabetes Association. *Diabetes care*. 2013; 36: s11-s66.
- 33) Satman, İ., Yılmaz, M.T., Kabalak, T., Konukoğlu D., Tuncel, E., *Diabetes mellitus 2009 multidisipliner yaklaşımlarla tanı tedavi ve izlem*, deomed yayıncılık, 3. Baskı s11-68, s93110,s395-403, İstanbul-2009
- 34) Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1972; 30:595.
- 35) Zarich SW, Nesto RW. Diabetic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1989; 118:1000.

- 36) Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation* 2007; 115:3213.
- 37) Konduracka E, Gackowski A, Rostoff P, et al. Diabetes-specific cardiomyopathy in type 1 diabetes mellitus: no evidence for its occurrence in the era of intensive insulin therapy. *Eur Heart J* 2007; 28:2465.
- 38) Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974; 34:29.
- 39) Stone PH, Muller JE, Hartwell T, et al. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction: contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. The MILIS Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:49.
- 40) Vered A, Battler A, Segal P, et al. Exercise-induced left ventricular dysfunction in young men with asymptomatic diabetes mellitus (diabetic cardiomyopathy). *Am J Cardiol* 1984; 54:633.
- 41) Arvan S, Singal K, Knapp R, Vagnucci A. Subclinical left ventricular abnormalities in young diabetics. *Chest* 1988; 93:1031.
- 42) Galderisi M. Diastolic dysfunction and diabetic cardiomyopathy: evaluation by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:1548.
- 43) Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. *Circulation* 2000; 101:2271.
- 44) Mildemberger RR, Bar-Shlomo B, Druck MN, et al. Clinically unrecognized ventricular dysfunction in young diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4:234.

- 45) Mustonen JN, Uusitupa MI, Laakso M, et al. Left ventricular systolic function in middle-aged patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1994; 73:1202.
- 46) Liu JE, Palmieri V, Roman MJ, et al. The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1943.
- 47) Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22:107.
- 48) Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289:194.
- 49) Ruchat SM, Elks CE, Loos RJ et al (2009) Association between insulin secretion, insulin sensitivity and type 2 diabetes susceptibility variants identified in genome-wide association studies. *Acta Diabetol* 46(3):217–226
- 50) Rhodes CJ (2005) Type 2 diabetes: a matter of beta-cell life and death? *Science* 307:380–384
- 51) Chistiakov DA, Potapov VA, Khodirev DC et al (2009) Genetic variations in the pancreatic ATP-sensitive potassium channel, beta-cell dysfunction, and susceptibility to type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 46(1):43–49
- 52) Clark A, Nilsson MR (2004) Islet amyloid: a complication of islet dysfunction or an aetiological factor in type 2 diabetes? *Diabetologia* 47:157–169

- 53) Federici M, Hribal M, Perego L et al (2001) High glucose causes apoptosis in cultured human pancreatic islets of Langerhans: a potential role for regulation of specific Bcl family genes toward an apoptotic cell death program. *Diabetes* 50(6):1290–1301
- 54) Chisalita SI, Lindström T, Eson-Jennersjö P et al (2009) Differential lipid profile and hormonal response in type 2 diabetes by exogenous insulin aspart versus the insulin secretagogue repaglinide, at the same glycemic control. *Acta Diabetol* 46(1):35-42
- 55) Hartter E, Svoboda T, Ludvik B et al (1991) Basal and stimulated plasma levels of pancreatic amylin indicate its co-secretion with insulin in humans. *Diabetologia* 34:52–54
- 56) Kahn SE, D'Alessio DA, Schwartz MW et al (1990) Evidence of cosecretion of islet amyloid polypeptide and insulin by beta cells. *Diabetes* 39:634–638
- 57) Clark A, Charge SB, Badman MK et al (1996) Islet amyloid polypeptide: actions and role in the pathogenesis of diabetes. *Biochem Soc Trans* 24:594–599
- 58) Guardado-Mendoza R, Davalli AM, Chavez AO, et al (2009) Pancreatic islet amyloidosis, beta-cell apoptosis, and alpha-cell proliferation are determinants of islet remodeling in type-2 diabetic baboons. *Proc Natl Acad Sci* 106(33):13992–13997
- 59) Huang CJ, Lin CY, Haataja L et al (2007) High expression rates of human islet amyloid polypeptide induce endoplasmic reticulum stress mediated beta-cell apoptosis, a characteristic of humans with type 2 but not type 1 diabetes. *Diabetes* 56(8):2016–2027

- 60) Butler AE, Janson J, Soeller WC et al (2003) Increased beta cell apoptosis prevents adaptive increase in beta cell mass in Mouse model of type 2 diabetes: evidence for role of islet amyloid formation rather than direct action of amyloid. *Diabetes* 52:2304– 2314
- 61) Butler AE, Jang J, Gurlo T et al (2004) Diabetes due to a progressive defect in beta cell mass in rats transgenic for human islet amyloid polypeptide (HIP rat): a new model for type 2 diabetes. *Diabetes* 53:1509–1516
- 62) Zraika S, Hull RL, Udayasankar J et al (2009) Oxidative stress is induced by islet amyloid formation and time-dependently mediates amyloid-induced beta cell apoptosis. *Diabetologia* 52(4):626–635
- 63) Matveyenko AV, Gurlo T, Daval M et al (2009) Successful versus failed adaptation to high-fat diet-induced insulin resistance: the role of IAPP-induced beta-cell endoplasmic reticulum stress. *Diabetes* 58(4):906–916
- 64) Biddinger SB, Kahn CR. From mice to men: insights into the insulin resistance syndromes. *Annu Rev Physiol.* 2006; 68:123-158.
- 65) Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CD, Jaswal JS, Stanley WC. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiol Rev.* 2010; 90:207-258.
- 66) Reaven GM. Relationships among insulin resistance, type 2 diabetes, essential hypertension, and cardiovascular disease: similarities and differences. *J Clin Hypertens.* 2011; 13:238-243
- 67) Battiprolu PK, Gillette TG, Wang ZV, Lavandero S, Hill JA. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms and therapeutic targets. *Drug Discov Today Dis Mech.* 2010;7:e135-e143

- 68) Guha A, Harmancey R, Taegtmeyer H. Nonischemic heart failure in diabetes mellitus. *Curr Opin Cardiol*. 2008; 23:241-248.
- 69) Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy, causes and effects. *Rev EndocrMetabDisord*. 2010;11:31-39
- 70) Lebeche D, Davidoff AJ, Hajjar RJ. Interplay between impaired calcium regulation and insulin signaling abnormalities in diabetic cardiomyopathy. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008; 5:715-724
- 71) Utriainen T, Takala T, Luotolahti M, Ronnema T, Laine H, Ruotsalainen U, Haaparanta M, Nuutila P, Yki-Jarvinen H. Insulin resistance characterizes glucose uptake in skeletal muscle but not in the heart in NIDDM. *Diabetologia*. 1998;41:555-559.
- 72) Jagasia D, Whiting JM, Concato J, Pfau S, McNulty PH. Effect of non-insulin-dependent diabetes mellitus on myocardial insulin responsiveness in patients with ischemic heart disease. *Circulation*. 2001; 103:1734-1739
- 73) Johnson KH, O'Brien TD, Betsholtz C, Westermark P. Islet amyloid, islet amyloid polypeptide and diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1989; 321:513-518.
- 74) Enoki S, Mitsukawa T, Takemura J, Nakazato M, Aburaya J, Toshimori H, Matsukura S. Plasma islet amyloid polypeptide levels in obesity, impaired glucose tolerance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 1992; 15:97-102
- 75) Johnson KH, O'Brien TD, Jordan K, Westermark P. Impaired glucose tolerance is associated with increased islet amyloid polypeptide (IAPP) immunoreactivity in pancreatic beta cells. *Am J Pathol*. 1989; 135:245-250

76. Johnson KH, O'Brien TD, Betsholtz C, Westermark P. Islet amyloid, islet amyloid polypeptide and diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1989; 321:513-518
- 77) Gong W, Liu ZH, Zeng CH, Peng A, Chen HP, Zhou H, Li LS. Amylin deposition in the kidney of patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2007;72:213-218
- 78) Jagasia D, Whiting JM, Concato J, Pfau S, McNulty PH. Effect of non-insulin-dependent diabetes mellitus on myocardial insulin responsiveness in patients with ischemic heart disease. *Circulation*. 2001; 103:1734-1739.
- 79) Johnson KH, O'Brien TD, Jordan K, Westermark P. Impaired glucose tolerance is associated with increased islet amyloid polypeptide (IAPP) immunoreactivity in pancreatic beta cells. *Am J Pathol*. 1989; 135:245-250
- 80) Colby DW, Prusiner SB. Prions. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2011; 3:1-22
- 81) Haass C, Selkoe DJ. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid beta-peptide. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007;8:101-112
- 82) Janson J, Ashley RH, Harrison D, McIntyre S, Butler PC. The mechanism of islet amyloid polypeptide toxicity is membrane disruption by intermediate-sized toxic amyloid particles. *Diabetes*. 1999; 48:491-498
- 83) Pattison JS, Sanbe A, Maloyan A, Osinska H, Klevitsky R, Robbins J. Cardiomyocyte expression of a polyglutamine preamyloid oligomer causes heart failure. *Circulation*. 2008; 117:2743-2751
- 84) Gianni D, Li A, Tesco G, McKay KM, Moore J, Raygor K, Rota M, Gwathmey JK, Dec GW, Aretz T, Leri A, Semigran MJ, Anversa P,

Macgillivray TE, Tanzi RE, del Monte F. Protein aggregates and novel presenilin gene variants in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2010; 121:1216-1226.

85) Ionescu-Tirgoviste C, Despa F. Biophysical alteration of the secretory track in [beta]-cells due to molecular overcrowding: the relevance for diabetes.

Integr Biol (Camb). 2011; 3:173-179.

86) Despa F. Endoplasmic reticulum overcrowding as a mechanism of beta-cell dysfunction in diabetes. *Biophys J*. 2010; 98:1641-1648.

87) Westermark P, Engstrom U, Johnson KH, Westermark GT, Betsholtz C. Islet amyloid polypeptide: pinpointing amino acid residues linked to amyloid fibril formation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990; 87:5036-5040.

88) Engel MF, Khemtemourian L, Kleijer CC, Meeldijk HJ, Jacobs J, Verkleij AJ, de Kruijff B, Killian JA, Hoppener JW. Membrane damage by human islet amyloid polypeptide through fibril growth at the membrane. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105:6033-6038.

89) Falk RH, Dubrey SW. Amyloid heart disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010; 52:347-361.

90) Palladini G, Lavatelli F, Russo P, Perlini S, Perfetti V, Bosoni T, Obici L, Bradwell AR, D'Eril GM, Fogari R, Moratti R, Merlini G. Circulating amyloidogenic free light chains and serum N-terminal natriuretic peptide type B decrease simultaneously in association with improvement of survival in AL. *Blood*. 2006; 107:3854-3858.

- 91) Cooper GJ, Willis AC, Clark A, Turner RC, Sim RB, et al. (1987) Purification and characterization of a peptide from amyloid-rich pancreases of type 2 diabetic patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 84: 8628–8632.
- 92) Westermark P, Wernstedt C, O'Brien TD, Hayden DW, Johnson KH (1987) Islet amyloid in type 2 human diabetes mellitus and adult diabetic cats contains a novel putative polypeptide hormone. *Am J Pathol* 127: 414–417.
- 93) Mitsukawa T, Takemura J, Asai J, Nakazato M, Kangawa K, et al. (1990) Islet amyloid polypeptide response to glucose, insulin, and somatostatin analogue administration. *Diabetes* 39: 639–642.
- 94) Qi D, Cai K, Wang O, Li Z, Chen J, et al. (2010) Fatty acids induce amylin expression and secretion by pancreatic beta-cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 298: E99–E107.
- 95) Butler PC, Chou J, Carter WB, Wang YN, Bu BH, et al. (1990) Effects of meal ingestion on plasma amylin concentration in NIDDM and nondiabetic humans. *Diabetes* 39: 752–756.
- 96) Lutz TA (2010) The role of amylin in the control of energy homeostasis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 298: R1475–1484.
- 97) Lutz TA (2006) Amylinergic control of food intake. *Physiol Behav* 89: 465-471
- 98) Lutz TA (2010) The role of amylin in the control of energy homeostasis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 298: R1475–1484.
- 99) Lutz TA (2010) The role of amylin in the control of energy homeostasis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 298: R1475–1484.

- 100) Wielinga PY, Lowenstein C, Muff S, Munz M, Woods SC, et al. (2010) Central amylin acts as an adiposity signal to control body weight and energy expenditure. *Physiol Behav* 101: 45–52.
- 101) Janson J, Ashley RH, Harrison D, McIntyre S, Butler PC. The mechanism of islet amyloid polypeptide toxicity is membrane disruption by intermediatesizedtoxic amyloid particles. *Diabetes* 1999;48:491–498
- 102) McLaurin J, Chakrabartty A. Membrane disruption by Alzheimer betaamyloid peptides mediated through specific binding to either phospholipids or gangliosides. Implications for neurotoxicity. *J Biol Chem* 1996;271, 26482–26489.
- 103) Clark A, Cooper GJ, Lewis CE, et al. Islet amyloid formed from diabetesassociated peptide may be pathogenic in type-2 diabetes. *Lancet* 1987;2: 231–234
- 104) Hayden MR, Karuparthi PR, Manrique CM, Lastra G, Habibi J, Sowers JR. Longitudinal ultrastructure study of islet amyloid in the HIP rat model of type 2 diabetes mellitus. *Exp Biol Med (Maywood)* 2007;232:772–779
- 105) Safia Costes,¹ Ralf Langen,² Tatyana Gurlo, b-Cell Failure in Type 2 Diabetes: A Case of Asking Too Much of Too Few? *Diabetes* 62:327–335, 2013
- 106) Haataja L, Gurlo T, Huang CJ, Butler PC. Islet amyloid in type 2 diabetes, and the toxic oligomer hypothesis. *Endocr Rev* 2008;29:303–316.
- 107) Caughey B, Lansbury PT. Protofibrils, pores, fibrils, and neurodegeneration: separating the responsible protein aggregates from the innocent bystanders. *Annu Rev Neurosci* 2003;26:267–298.

- 108) Sumner Makin O, Serpell LC. Structural characterisation of islet amyloid polypeptide fibrils. *J Mol Biol* 2004;335:1279–1288.
- 109) Goldsbury CS, Cooper GJ, Goldie KN, et al. Polymorphic fibrillar assembly of human amylin. *J Struct Biol* 1997;119:17–27.
- 110) Margittai M, Langen R. Fibrils with parallel in-register structure constitute a major class of amyloid fibrils: molecular insights from electron paramagnetic resonance spectroscopy. *Q Rev Biophys* 2008;41:265–297.
- 111) Bemporad F, Chiti F. Protein misfolded oligomers: experimental approaches, mechanism of formation, and structure-toxicity relationships. *Chem Biol* 2012;19:315–327
- 112) Glabe CG. Structural classification of toxic amyloid oligomers. *J Biol Chem* 2008;283:29639–29643.
- 113) Stefani M. Biochemical and biophysical features of both oligomer/fibril and cell membrane in amyloid cytotoxicity. *FEBS J* 2010;277:4602–4613.
- 114) Lacor PN, Buniel MC, Chang L, et al. Synaptic targeting by Alzheimer's-related amyloid beta oligomers. *J Neurosci* 2004;24:10191–10200.
- 115) Lambert MP, Velasco PT, Chang L, et al. Monoclonal antibodies that target pathological assemblies of Abeta. *J Neurochem* 2007;100:23–35.
- 116) Laganowsky A, Liu C, Sawaya MR, et al. Atomic view of a toxic amyloid small oligomer. *Science* 2012;335:1228–1231.

- 117) Tei C, Ling LH, Hodge DO et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: A simple and reproducible measure of cardiac function: A study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol.* 1995; 26: 357–66.
- 118) Tei C, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index: Correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements. *J Am Soc Echocardiogr.* 1997; 10: 169–78.
- 119) Szymanski P, Rezler J, Stec S, Budaj A. Long-term prognostic value of an index of myocardial performance in patients with myocardial infarction. *Clin Cardiol.* 2002; 25: 378–83.
- 120) Dujardin KS, Tei C, Yeo TC, Hodge DO, Rossi A, Seward JB. Prognostic value of a Doppler index combining systolic and diastolic performance in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1998; 82: 1071–6.
- 121) Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, Mahoney DW, McGoon MD, Seward JB. Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol.* 1998; 81: 1157–61.
- 122) Moller JE, Sondergaard E, Poulsen SH, et al. Serial Doppler echocardiographic assessment of left and right ventricular performance after a first myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr*, 2001; 14:249-255.
- 123) Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, et al. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 1996;9:838-47.

- 124) Fein FS. Diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care*. 1990; 13: 1169–79.
- 125) Regan TJ, Weisse AB. Diabetic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1992; 19: 1165–1176.
- 126) Raev DC. Which LV function is impaired earlier in the evolution of diabetic cardiomyopathy? An echocardiographic study of young type I diabetic patients. *Diabetes Care*. 1994; 17: 633–9.
- 127) Pattoneri P, Sozzi FB, Catellani E et al. Myocardial involvement during the early course of type 2 diabetes mellitus: Usefulness of myocardial performance index. *Cardiovasc Ultrasound*. 2008; 6: 27–33.
- 128) Spencer KT, Kirkpatrick JN, Mor-Avi V, et al. Age dependency of the Tei index of myocardial performance. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:350-2.
- 129) Ascione L, De Michele M, Accadia M, et al. Myocardial global performance index as a predictor of in-hospital cardiac events in patients with first myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:1019-23.
- 130) Karvounis HI, Papadopoulos CE, Zaglavara TA, Nouskas IG, Gemitzis KD, Parharidis GE, et al. Evidence of left ventricular dysfunction in asymptomatic elderly patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Angiology* 2004; 55: 549-55.
- 131) Orem C, Kucukosmanoglu M, Hacıhasanoglu A, Yilmaz R, Kasap H, Erdogan T, et al. Association of Doppler-derived myocardial performance index with albuminuria in patients with diabetes. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:1185-90.
- 132) Feuvray D. Diabetic cardiomyopathy. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2004; 97: 261–5

- 133) Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, et al. (2010) The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 56: 1113–1132.
- 134) Poulsen SH, Nielsen JC, Henning RA. The influence of heart rate on the Doppler-derived myocardial performance index. *J Am Soc Echocardiogr.* 2000; 13: 379–84.
- 135) Saglam H., Seyfeli E., Gul, I., Index of myocardial performance in patients with type 2 diabetes without hypertension and its relationship with clinical and echocardiographic parameters, *Journal of Diabetes* (2009) 50–56.
- 136) Hou X, Sun L, Li Z, Mou H, Yu Z, et al. (2011) Associations of Amylin with Inflammatory Markers and Metabolic Syndrome in Apparently Healthy Chinese. *PLoS ONE* 6(9): e24815. doi:10.1371/journal.pone.0024815.
- 137) Despa S., B. Margulies K., Chen L., Hyperamylinemia contributes to cardiac dysfunction in obesity and diabetes - a study in humans and rats: *Circ Res.* 2012 February 17; 110(4): 598–608.
- 138) Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, et al. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:699
- 139) Coca SG, Ismail-Beigi F, Haq N, et al. Role of intensive glucose control in development of renal end points in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis intensive glucose control in type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 2012; 172:761.