

**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
II. DAHİLİYE KLİNİĞİ**

**METABOLİK SENDROMU VE YENİ TANI KONMUŞ TİP 2
DİYABETES MELLİTUSU OLAN HASTALARDA KARDİAK
DİYASTOLİK DİSFONKSİYON SIKLIĞI VE ROSİGLİTAZONE
KULLANIMININ DİYASTOLİK DİSFONKSİYON ÜZERİNE OLAN
ETKİLERİ**

(UZMANLIK TEZİ)

DR KUDRET KESKİN

İSTANBUL – 2004

ÖNSÖZ

Bizlere her türlü anlayış ve desteği gösteren, yetişmemizde büyük emekleri olan ve her türlü sorunumuzla ilgilenerek yol gösteren büyüğümüz, klinik şefimiz sayın Doç. Dr. Zekai Kuyubaşı'ya,

Asistanlık eğitim süresi boyunca bize emeği geçtiğine inandığım şef yardımcılarımız sayın Dr. Hikmet Feyizoğlu, Dr. Namık Yiğit ve diğer tüm uzmanlarımıza,

Tezimin hazırlık aşamasında, her türlü yardımı ve kolaylığı sağlayan sayın Dr. Özdal Ersoy ve Dr. Elmas Biberici'ye,

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum Dr. Kazım Korkmaz, Dr Bülent İlçöl'e, tüm asistan ve hemşire arkadaşlarıma, ekokardiyografik incelemelerde her türlü kolaylığı sağlayan sekreterimiz Neslihan Hanım'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Ayrıca, bugünlere gelmemde büyük emeği olan aileme teşekkür ve sevgilerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

<u>BÖLÜM</u>	<u>SAYFA</u>
GİRİŞ VE AMAÇ.....	4
GENEL BİLGİLER.....	6
MATERYAL VE METOD.....	43
BULGULAR.....	45
TARTIŞMA.....	48
SONUÇ.....	52
ÖZET.....	53
SUMMARY.....	54
KAYNAKLAR.....	55

GİRİŞ VE AMAÇ

Tüm dünyada ölümlerin yarısı kardiyovasküler hastalık nedeniyledir(1,2). Yapılan büyük çalışmalara göre diyabetin kardiyovasküler hastalıklar için majör bir risk faktörü olduğu, hatta koroner arter hastalığı ile eşdeğer kabul edilebileceği belirtilmiştir(3). Özellikle yetişkinlerde görülen tip 2 diyabetin, insülin salgısındaki yetersizlik yanında, periferik dokuların yetersiz insülin cevabına bağlı geliştiği ve bu nedenle asıl patolojinin insülin direnci olduğu kabul edilmiştir(4). Hatta tip 2 diyabetin prelinik dönemlerinde, henüz plazma glukoz seviyeleri normal sınırlarda iken dahi insülin seviyelerinin yüksek seyrettiği ispatlanmıştır(5). Periferik dokularda insülin yanıtının azalmasıyla başlayan ve beraberinde hipertansiyon, hiperlipidemi, ve obezitenin görüldüğü bulgular bütününe ise metabolik sendrom denmektedir (insülin direnci sendromu). İnsülin direnci bu sendromun temel patolojisidir. Benzer şekilde araştırmaların bu yöne yoğunlaştırılmasıyla birlikte henüz diyabetin olmadığı ancak yapılan klinik deneylerde insülin direnci saptanan olgularda da kardiyovasküler hastalıklarının anlamlı olarak daha fazla görüldüğü bulunmuştur(6). Genetik yatkınlık zemininde, çevresel faktörler tarafından modifiye edilen metabolik sendrom ve diyabet, damar duvarında aterosklerotik süreci hızlandırarak başta koroner arter hastalığı olmak üzere serebrovasküler ve periferik damar hastalıkları gibi makrovasküler komplikasyonları ortaya çıkarmakta, diğer taraftan retinopati ve nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonlara yol açmaktadır(7). Aterosklerozun nasıl hızlandığı henüz araştırma konusu olup ilerleyen bölümlerde mevcut teoriler üzerinde durulacaktır.

İnsülin direncinin temel mekanizma olduğunun anlaşılmasıyla birlikte yaşam tarzı değişikliği, kilo verme gibi geleneksel yaklaşımların yanında insülin direncini kırmaya yönelik çeşitli farmakolojik ajanlar geliştirilmiştir. Son birkaç yıldır kullanıma giren Thiazolidinedion grubu ilaçlar (rosiglitazone vb) hücre içinde bulunan nükleer PPAR-gamma reseptörlerine etki ederek insülinin post reseptör işlevlerini yerine getirmesini kolaylaştırmaktadır(8). Yaygın kabul gören bu ilaçlar plazma glukoz düzeyini kontrol etmeleri yanında lipid profili ve endotel fonksiyonları üzerine de olumlu etki yapmakta ve insülin seviyelerini anlamlı derecede düşürmektedirler(9). Bu da insülin direncini kırmaya yönelik tedavi yaklaşımlarının ne kadar akılcı bir yol olduğunu düşündürmektedir.

İnsülin direnci ve klinik diyabetin kalp üzerindeki spesifik olumsuz etkileri arasında ateroskeroza bağlı iskemik kalp hastalığı, KKY, hipertansiyon, sol ventrikül

hipertrofisi ve tüm bunların neticesinde hipertrofi olmaksızın dahi diyabetin erken dönemlerinde görülebilen sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu vardır. Bazı bulgular erken dönemde görülebilen diyastolik disfonksiyonun ileride gelişebilecek kardiyomiyopatinin habercisi olabileceğini düşündürmektedir(10). Bu sebeple, çalışmamız, insülin direnci zemininde gelişen tip 2 diyabette diyastolik disfonksiyon sıklığını ve Rosiglitazon kullanımının kardiyak etkilerini araştırmak üzere planlanmıştır.



GENEL BİLGİLER

METABOLİK SENDROM (İNSÜLİN DİRENCİ SENDROMU):

Gerald M Reaven, 1988 yılında insülinle uyarılmış glukoz uptake'ine direnç, glukoz intoleransı, hiperinsülinemi, artmış VLDL, azalmış HDL-kolesterol düzeyleri

ve hipertansiyondan oluşan, beraberinde iskemik kalp hastalığı riskinin yükseldiği bulgular bütününe “Sendrom X” adını vermiştir. O dönemde bu tablo içine şişmanlık ve şişmanlık tipleri alınmamıştı(11).

Bu tanımlamadan sonra değişik çalışmacılar iskemik kalp hastalığına yol açan semptomlar serisini geliştirerek adeta bir salgına yol açmışlar ve bu ilişki değişik zamanlarda çeşitli yazarlar tarafından değişik isimler ile belirtilmiştir. Sendrom X tablosu içine sonraları üst vücut şişmanlığı eklenerek Sendrom X Plus adı verilmiştir. Vücut üst yarısı şişmanlığı, hipertrigliseridemi, glukoz intoleransı ve hipertansiyon birlikteliği, kardiyovasküler riski arttırması nedeniyle “deadly quartet” (ölümcül dördlü) olarak adlandırılırken, insülin direnci buzdağının yüzeyde görünen kısmı olan şişmanlık, diyabet, hipertrigliseridemi, HDL kolesterol düşüklüğü, hipertansiyon ve ateroskleroz birlikteliği “deadly pentat” (ölümcül beşli); bunlara ilave olarak yine kardiyovasküler risk faktörü olması sebebiyle eritrositoz ve ürik asit yüksekliğinin eklenmesi deadly sextet hatta deadly orchestra (ölümcül orkestra) olarak isimlendirilmiştir(11).

Tanımlanan bu tablolar içinde insülin direnci ortak sorumlu olarak yer almaktadır. Çeşitli risk faktörleri içinde insülin direnci, bozulmuş glukoz intoleransı, hipertansiyon, VLDL artışı, HDL azalması ile birlikte abdominal şişmanlığın yanısıra postprandial lipemi ve küçük-yoğun LDL partikülleri hakimiyeti de sayılabilir. Bu tablolar günümüzde metabolik sendrom, insülin direnci sendromu, pluri-metabolik sendrom gibi isimler ile anılmaktadır(11).

Aşkar diyabet olmaksızın, metabolik sendroma sahip kişilerde kardiyovasküler hastalıkların görülme sıklığı artmıştır(6,13). Eşlik eden patolojiler tanımlanmış olmasına rağmen, tanı kriterleri açısından tam bir standart oluşturulamamıştır(5). Bugün itibariyle en çok kabul gören tanı kriterleri Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve NCEP ATP III kriterleridir(16). (NCEP: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı – Yetişkin Tedavi Paneli III - National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel)

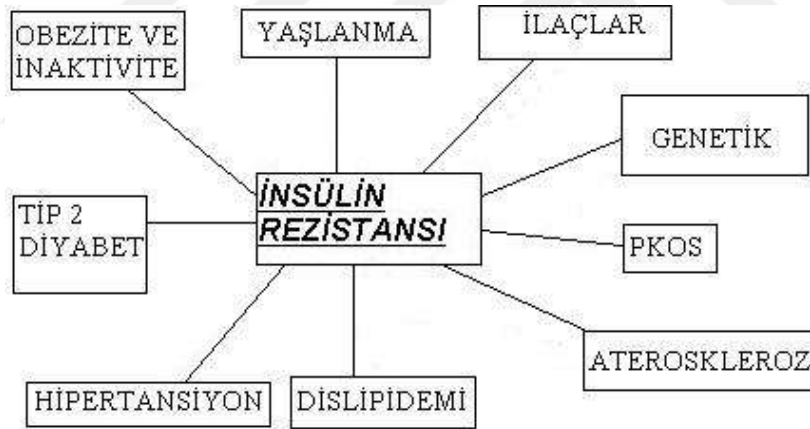
Tablo 1: WHO ve NCEP ATP III’e göre Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Kriterler	WHO	NCEP ATP III
Hipertansiyon	Mevcut antihipertansif ilaç kullanımı ve/veya KB > 140/90	Hipertansiyon tedavisi veya KB > 130/85

Dislipidemi	Plazma trigliserid düzeyinin 1.7 mmol/L (150 mg/dL) den yüksek olması ve/veya erkeklerde HDL-K düzeyinin 0.9 mmol/L (35 mg/dL) kadınlarda ise 1.0 mmol/L (< 40 mg/dL) den düşük olması	Plazma trigliseridlerinin 150 mg/dL den fazla olması veya erkeklerde HDL kolesterol 40 mg/dL, kadınlarda 50 mg/dL den az olması.
Obezite	BMI > 30 ve/veya bel/kalça oranının erkeklerde 0.90, kadınlarda 0.85 ten büyük olması	Bel çevresinin erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm den geniş olması
Glukoz	Tip 2 diyabet veya (IGT)bozulmuş glukoz toleransı	Açlık kan şekerinin 110 mg/dL den fazla olması
Diğerleri	Mikroalbüminüri	
Tanı için gerekenler	Tip 2 diyabet veya IGT ve yukarıdaki kriterlerden herhangi 2 tanesi. Eğer glukoz toleransı normalse en az 3 diğer kriter gereklidir.	Yukarıdaki kriterlerden herhangi 3 tanesi tanı için yeterlidir.

Mevcut kriterlere göre Amerika Birleşik Devletleri'nde metabolik sendrom görülme sıklığı %23,7 olarak bulunmuştur. Ne yazık ki ülkemiz için böyle bir veri yoktur. Bu oran erkeklerle kadınlar için aynı olup yaş ile artma eğilimindedir(17,18).

İNSÜLİN REZİSTANSININ SEBEPLERİ VE EŞLİK EDEN PATOLOJİLER



Şekil-1: İnsülin rezistansı ve eşlik eden diğer patolojiler

METABOLİK SENDROMUN KOMPONENTLERİ

OBEZİTE

Artmış vücut kitle indeksi metabolik sendrom için bir risk faktörü kabul edilmekte ve VKİ(vücut kitle indeksi) 30 un üzerinde olanlar obez olarak değerlendirilmektedir. Obezite direk olarak insülin direncine yol açarak kan insülin seviyelerini yükseltir. Gerek visceral gerekse subkütan yağ dokusu artışı obeziteye yol

açarken özellikle visceral ve santral obezite daha fazla direnç gelişimine yol açmaktadır (19,20). Öyle ki normal vücut kitle indexine sahip ancak visceral yağ depolanması olanlarda bile metabolik sendrom ve insülin direnci görülebilmektedir(21).

Önceki yıllarda vücutta yağ birikiminin sadece fazla enerjiyi depolamak için olduğu sanılırdı ancak sonraları yağ hücrelerinin birçok madde sekrete ettiği ve bu nedenle metabolik açıdan aktif bir organ gibi davrandığı farkedildi. Yağ hücreleri santral sinir sistemine affarent yollarla bağlıdır ve β hücre fonksiyonu, hepatik glukoz üretimi, kas dokusuna glukoz girişi, iştah, leptin, rezistin, TNF- α ve adinopektin gibi çeşitli adipositokinler vasıtasıyla arteriel enflamasyon üzerine etkilidirler(22,23). Visceral yağlanmada daha fazla lipoliz ve bunun neticesinde karaciğere daha fazla serbest yağ asidi salınımı olur. Bu sayade insülin direnci ve anormal yapıda (trigliseridde zengin) lipid partikülleri meydana gelir. Ayrıca visceral yağlar subkutan yağlara göre insülinin lipoliz üzerindeki supresör etkisine daha dirençlidir.

Son dönemlerde yapılan çalışmalarda, farklılaşmış yağ dokusundan salınan ve kollagen benzeri bir protein olan adinopektinin insülin direnci olan vakalarda azalmış olduğu gösterilmiştir. Bu sebeple adinopektinin insülin sensitize edici etkisi olduğu ve yüksek seviyelerin kardiyoprotektif olabileceği ifade edilmektedir .

Viseral obeziteyi değerlendirirken BT veya MRI kullanılırken santral obezite için mezuro kullanılabilir ya da sadece klinik gözlem yapılabilir. Kadınlarda bel çevresinin 88 cm, erkeklerde 102 cm den büyük olması visceral obezite olarak değerlendirilir(24).

DİSLİPIDEMİ

İnsülin direncinde spesifik lipid metabolizması anomalileri görülmesine rağmen bu durum pratikte iyi anlaşılamamıştır. İnsülin direncine bağlı dislipidemide kan trigliserid düzeyi 150 mg/dl nin üzerinde iken, HDL-K erkekler için 40 mg/dl, kadınlar için 50 mg/dl nin altındadır(25). Bu sendromda total non-HDL kolesterol yükselmesine rağmen gerçek LDL-K seviyeleri anlamlı derecede

yükselmez. Bununla birlikte eğer partikül büyüklüğü ölçülürse LDL partiküllerinin daha küçük ve yoğun olduğu görülür ki bu aterojenik potansiyeli arttırmaktadır(26).

İnsülin direncinde meydana gelen lipid değişikliklerini anlamak için öncelikle, insülinin serbest yağ asidi ve trigliseridden zengin VLDL partiküllerinin metabolizması üzerindeki düzenleyici etkisini bilmek gerekir. İnsülin direncinde adipositler tarafından salınan serbest yağ asidi (FFA) miktarında artış vardır. Bu artış dolaşımdaki FFA miktarını arttırarak, karaciğerin trigliseridden zengin VLDL partiküllerinin salınımını arttırmasına ve bu da kolesterol ester transfer protein adlı enzimin katalizlediği trigliseridden zengin HDL ve LDL partiküllerinin oluşumuna neden olur. Lipid partiküllerinde trigliserid miktarının artması metabolizmayı değiştirmektedir. Trigliseridden zengin HDL partikülleri daha hızlı hidroliz olurlar ve seviyeleri düşer. Trigliseridden zengin LDL partikülleri ise daha ileri lipolize uğrayarak küçük-yoğun LDL partiküllerine dönüşürler. Oluşan bu dislipidemi oldukça aterojenik olup, insülin direnci olan bireylerde artmış kardiyovasküler hastalık riskini açıklayabilir(27,28).

HİPERTANSİYON

Metabolik sendromlu hastaların yaklaşık 1/3 ünde hipertansiyon görülmektedir. İnsülin direnci hipertansiyon ve vasküler hastalıkların gelişimi ile ilişkili olup endotel fonksiyonu ve vasküler sinyalizasyon üzerine nitrik oksit (NO) gibi mediatörler vasıtasıyla direk etki gösterebilir. Dahası, artmış insülin seviyeleri sempatik sistem aktivitesini ve sodyum tutulumunu arttırabilir. Primer olarak insülin direncini tedavi etmenin kan basıncını düşürmede yararlı olması mümkün olup Pioglitazone ve Rosiglitazone gibi Glitazone grubuna ait insülin sensitize edicilerin kan basıncını kontrol etmede yararlı olduklarına ilişkin kanıtlar bulunmaktadır(30,31). Bununla birlikte hedef kan basıncı değeri olan 130-135/85 mmHg seviyelerine ulaşmak için ACE-i, B bloker, KKB gibi standart antihipertansifler ilk sırada tercih edilmelidir(32).

İNSÜLİN DİRENCİ

Normal biyolojik yanıtın oluşması için daha fazla insüline gerek duyulduğu durumlara insülin direnci denmektedir. Hemen hemen tüm tip 2 diyabet

hastalarında insülin direnci olmasına rağmen, henüz diyabetin gelişmediği ancak metabolik sendroma sahip olduğu çok daha fazla sayıda hastada insülin direnci gösterilmiştir(33). Açık diyabetin oluşmasından önce normal plazma glukozunu sağlayabilmek için hastalar daha fazla insülin salgılayabilme kapasitesine sahiptirler. Bir noktada , tip 2 diyabet gelişen bireylerde B hücre disfonksiyonu olmakta, insülin seviyeleri düşmekte ve bunların neticesinde plazma glukozu yükselmektedir. Maalesef ancak açlık glukozu bozulduğunda prediabet tespit edilebilmektedir. Klinik olarak diyabetin olmadığı ancak hiperinsülineminin bulunduğu metabolik sendrom hastalarında günlük pratikte kan insülin seviyelerinin ölçümü önerilememektedir; çünkü piyasadaki kitler arasında çeşitli farklılıklar bulunmaktadır. Bu yüzden ki insülin rezistansı metabolik sendromda temel patoloji olmakla birlikte aslında en son teşhis edilen parametredir.

Her ne kadar bozulmuş açlık glukozu Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tarafından, açlık plazma glukozunun 110 ile 126 mg/dl arasında olması olarak tanımlanmış olsa da, bu değerler aslında çok yüksek olabilir(34). Yüksek popülasyonlu bir çalışma olan Framingham Cohort çalışmasında normal plazma glukoz değerlerinde bile (90-125 mg/dl) artan glukoz seviyeleri ile koroner arter hastalığının metabolik risk faktörlerinden olan hipertansiyon, dislipidemi, obezite, düşük HDL-K, yüksek trigliserid ve hiperinsülineminin daha fazla kardiyovasküler hastalık insidansı ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Bu risk en düşük normal plazma glukoz seviyelerinde dahi belirgindir. Yine benzer bir çalışma olan EPIC çalışmasında (European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition) diyabeti olmayan erkek bireyler incelendiğinde %5,0-5,4 değerleri arasındaki HbA1c seviyesine sahip bireylerin, %5 ten düşük HbA1c seviyelerine sahip bireylere göre daha fazla kardiyovasküler risk taşıdığı bulunmuştur(35). Bu yüzden açlık plazma glukozu 90 mg/dl nin üzerinde olan ve tedrici olarak artan bireylerde, beraberinde artan bir insülin direnci olması muhtemeldir.

İNSÜLİN REZİSTANSININ GENETİK TEMELİ: İnsülin rezistansının çevresel faktörleri belirlenmiş olmakla birlikte genetik yatkınlık üzerinde de durulmaktadır. Halen araştırma aşamasında olmakla birlikte, PPAR- γ 2 (Peroksizom Proliferatör Activated Reseptör Gamma) geninin Pro12Ala polimorfizmi, artmış insülin sensitivitesiyle

ilişkili bulunmuştur. RAGE (Receptor for Advanced Glycation End Products) geni ise diyabetik komplikasyonlardaki proinflamatuvar olaylarla ilişkili bulunmuştur. Daha sonraları İngiltere’de yürütülen Leeds Family çalışmasında bu genin insülin direnciyle ilişkisi ortaya konmuştur. Yine İtalya’da yapılan bir çalışmada Adinopektin geninin 11391. pozisyonundaki A alelinin varlığı artmış obezite, açlık plazma glukozu ve düşük HDL-K ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle obezite ve obezite ile ilişkili hastalıklar açısından Adinopektin geninin anahtar rol oynayabileceği düşünülmektedir.

İNSÜLİN DİRENCİ VE DİYABETES MELLİTUS:

Diabetes mellitus, insülin salgısının mutlak veya göreceli olarak eksikliği ya da insülin direnci ile oluşan hiperglisemi ile kendini belli eden, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozuklukları ile karakterize bir hastalıktır. Tanı olarak en son ADA kriterlerine göre;

- Açlık plazma glukozu > 126 mg/dl
- Semptomlar eşliğinde tokluk plazma glukozu > 200 mg/dl
- Oral glukoz tolerans testinde 2. saat plazma glukozu > 200 mg/dl olması

diyabet tanısı için yeterlidir.

Diyabet tüm dünyada yaygın olarak görülmekte olup obezite ve tip 2 diyabetin insidansında süregelen global artışlar ile epidemik oranlara erişmektedir. Dünya çapında 200 milyon kişi diyabetiktir ve bu sayı önümüzdeki 30 yıl içinde büyük olasılıkla iki katına çıkacaktır. Ek olarak diyabetik olmayanlar ile karşılaştırıldığında, diyabetiklerde başlıca koroner kalp hastalığının (KKH) sonucunda olmak üzere morbidite ve mortalite oranları önemli derecede artmıştır. Bu nedenle topluma potansiyel maliyetleri çok yüksektir. Semptomatik aterosklerotik hastalığı olmayan diyabetikler, koroner arter hastalığı olup diyabetik olmayanlara benzer oranda önemli kardiyovasküler olaylar geçirirler. Gerçekten de, diyabetin kötü prognozu olan bir kardiyovasküler hastalığın olağandışı bir şiddetli formu sayılabileceği gerçeği giderek belirginleşmektedir. Bu durumun farkına varılmasıyla, yakın dönemdeki kılavuzlar diyabetik hastalardaki kardiyovasüler risk faktörlerinin ilaç tedavisini, bilinen koroner arter hastalığı olan bireylerdeki gibi değerlendirmesini önermektedir. Sağlık giderlerinin en azından %10’u doğrudan veya dolaylı olarak diyabet ile ilişkilidir ve

arteriyel hastalıkların obezite ve insülin direncinin etkisi altında sıklıkla diyabetin başlangıcından önce görülmesi nedeniyle bu oran muhtemelen olduğundan düşüktür (36).

DİYABETİN PATOGENEZİ:

TİP 1 DİYABET: Tipik olarak 11 ila 13 yaşları arasında zirve bir insidans ile birlikte 35 yaşından önce ortaya çıkar. Önce görülen semptomlar sıklıkla kısa sürelidir ve belirgin kilo kaybı ile ilişkili olabilir. Adacıklar içindeki kronik enflamatuvar sürecin etkisi altında pankreas β hücrelerinin kümülatif şekilde ölümüne bağlı olarak tanı anında kesin insülin eksikliği bulunur. Tip 1 diyabet, diğer otoimmün hastalıklar ile enflamasyonlu dokuda sitotoksik T hücrelerinin bulunması ve dolaşımında, spesifik doku hedeflerine karşı otoantikorların bulunması gibi bazı ortak özellikleri paylaşır. Sonuçta görülen insülin salınımının belirgin eksikliği, eksojen insülin uygulanmaması halinde ketoasidoz, koma ve ölüm gibi önemli metabolik dekompanseasyonlar ile sonuçlanabilir(36).

TİP 2 DİYABET: Tip 2 diyabet tipik olarak daha ileri yaşlarda ortaya çıkar. Hastaların çoğu fazla kiloludur. (BMI> 25 kg/m²) ve/veya santral yağlanma gösterir (artmış bel kalça oranı). Başlangıç sıklıkla sinsidir ve yıllardır farkedilmemiş olan risk faktörlerini de beraberinde taşıyabilir. Olguların çoğunda tip 2 diyabet uzamış bir insülin direncinden sonra ortaya çıkar. Bu durumda, hedef dokular belirli insülin düzeylerine uygun yanıtı vermez ve “dirençli” olarak kabul edilir. Bu tür kusurlu insülin yanıtları; nadir olgularda insülin reseptöründeki bozukluklara veya glukoz alımı, lipid metabolizması veya önemli hücresel yanıtlar için gereken aşağıya akış sinyalli yollardaki anormallikler sonucunda ortaya çıkabilir(36).

Glukoz homeostazının korunması için erişkin endokrin pankreası başlangıçta insülin salınımını arttırma yoluyla insülin direncine uyum sağlayabilir. Kısmen, bu uyum β hücre boyutu ve sayısındaki artışla olur(adacık hücre hiperplazisi). Bu nedenle, bir süre daha glukoz normal sınırlar içerisinde kalmış olur ancak insülin düzeyleri insülin direnci olmayan bireylerdeki insülin düzeylerine göre daha yüksektir(hiperinsülinemi). Sıklıkla metabolik sendromun bir parçası olarak ortaya çıkan insülin direncinin kardiyovasküler hastalıkları arttırdığı çeşitli

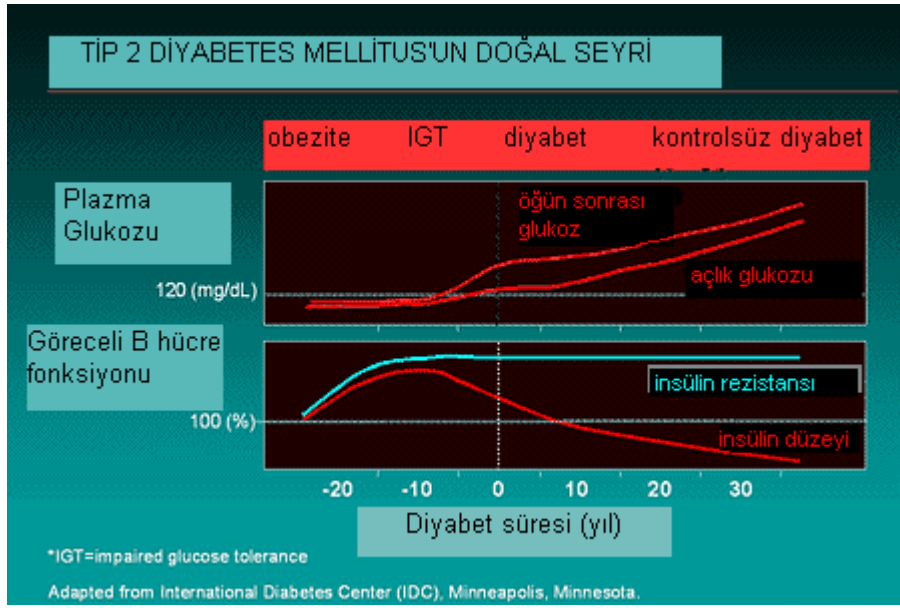
Çalışmalarda gösterilmiştir(36). Ancak insülin direnci ve hiperinsülinemisi bazı bireylerin neden sonunda göreceli insülin eksikliği ve diyabet geliştirdiği yeterince anlaşılamamıştır. Olası bazı açıklamalar ise

- Edinilmiş B hcreti salınım kusurları
- İnsülin direncinin toksik metabolik sonuçları veya programlanmış hücre ölümü (apoptoz) yoluyla B hücre kaybı.

Bu nedenle, lipid oksidasyonu veya hiperglisemi β hücre ölümüne veya disfonksiyonuna neden olarak β hücrelerini olumsuz etkileyebilir. Yakın dönemde ortaya atılan bir diğer olasılık; β hücrelerinin insülin direncini yenmek amacıyla sürekli fazla çalışmaları neticesinde apoptoza ugramalarıdır. Bu her iki olasılığa ait klinik destekler mevcuttur.

Batı İskoçya Koroner nleme çalışması'nın (West of Scotland Coronary Prevention Study – WOSCOPS) yakın döneme ait bir analizinde pravastatin tedavisinin yeni diyabet gelişme insidansında azalma yaptığı gösterilmiştir. Bu etkinin kısmen de olsa toksik olarak kabul edilen okside LDL miktarındaki azalma ile ilişkili olması mümkündür. Yakın döneme ait dönüm noktası olan bir çalışmada orta dercede kilo kaybı ve/veya egzersiz artışı sağlandığında bile bozulmuş glukoz toleransından tip 2 diyabete ilerlemenin yavaşlatılabildiği veya potansiyel olarak önlenebildiği gösterilmiştir(Boule ve ark. 2001).

Gerçek mekanizma ne olursa olsun, insülin direncinin Tip 2 diyabete ilerlemesi ve muhtemelen eksojen insülin kullanımıyla sonuçlanması insülin salınımında ilerleyici bir kayıp ile ilişkilidir.



Şekil-2:
doğal

*Diyabetin
seyri ve insülin seviyesinde meydana gelen değişiklikler*

İNSÜLİN DİRENCİ, DİYABET VE KARDİOVASKÜLER HASTALIKLAR

Diyabet tüm hasta gruplarında ateroskerozun doğal seyrini hızlandırmakta ve daha yaygın aterosklerotik lezyonla birlikte daha fazla sayıda koroner arter tutulumuna neden olmaktadır(37,38). Kardiak kateterizasyon yapılan diyabetik hastalarda anlamlı derecede daha ciddi proksimal ve distal koroner arter hastalığı görülmüştür(39,40). Dahası plak ülserasyonu ve trombozunun da diyabetik hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur(41,42). Kardiyovasküler komplikasyonlar KAH, periferik arter hastalığı, nefropati, retinopati, kardiyomiyopati ve olasılıkla nöropatiyi içermektedir. Bu gözlemler diyabetik bir hastanın vasküler hastalık gelişimine dair artmış riskinin altını çizmektedir.

DİYABETİN KLİNİK YANSIMALARI

İNME: Diyabetik hastalarda inme görülme sıklığı normal bireylere oranla 3 kat daha fazladır(1). Küçük paramedial penetran arterler serebrovasküler hastalığın(SVH) en sık görüldüğü yerlerdir. Bununla birlikte diyabet karotiste ciddi aterosklerotik hastalık ihtimalini de arttırır(44,45).

RENAL HASTALIK: Diyabetik hastaların ortalama % 40 ında nefropati görülür. Risk faktörleri arasında zayıf glisemik kontrol, hipertansiyon ve etnik köken sayılabilir(46). Diyabetik böbrek hastalığının en erken klinik bulgusu mikroalbüminüridir ve renal histolojinin tamamen normal olduğu bir dönemde görülebilir(47,48). Yapılan büyük çalışmalarda (DCCT – UKPDS)mikroalbüminürinin sıkı glisemik kontrol ile önlenileceği gösterilmiştir. Beraberinde angiotensin konverting enzim inhibitörlerinin de (ACE-i) kullanımı ile hem uygun tansiyon değerlerine ulaşmak hem de direk olarak mikroalbüminüriyi azaltmak mümkündür(49).

KORONER ARTER HASTALIĞI: Koroner arter hastalığı tip 2 diyabetle kuvvetle bağlantılıdır ve süresinden bağımsız olarak en sık ölüm sebebidir. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında tip 2 diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalık için göreceli risk 2-4 kat artmıştır(50,51). Bu artış diyabetik kadınlarda diyabetik erkeklerde olduğundan belirgin olarak daha orantısızdır(52). Menopoz öncesi kadınların KAH'a karşı sahip oldukları koruyucu etki, eğer diyabetiklerse görülmez(53).

Hipergliseminin derecesi ve süresi mikrovasküler komplikasyonların gelişimi için kuvvetli risk faktörüdürler(54); ama tip 2 diyabette makrovasküler komplikasyonların hastanın diyabetinin süresi veya şiddeti ile bağlantılı olduğu gösterilememiştir(51,55). Bozulmuş glukoz toleransı bile, hiperglisemi minimal olmasına rağmen kardiyovasküler riski artırır(56,57).

Hipergliseminin tek başına ateroskerozu hızlandırdığı bilinmektedir ve bu muhtemelen bozulmuş açlık glukozu düzeylerinden itibaren başlamaktadır. Bununla beraber eşlik eden hiperinsülineminin aterosklerotik süreci hızlandırıp hızlandırmadığı bir tartışma konusudur ve çelişkili çalışma sonuçları bildirilmektedir.

DIYABET VE KARDİYOVASKÜLER RİSKLERİN MEKANİZMALARI:

LİPOPROTEİN BOZUKLUKLARI:

Diyabetik hastalarda lipid anormallikleri sadece hiperglisemiyle değil aynı zamanda insülin direnci bulunan ortamla karşılıklı etkileşimle ilişkilidir. Tip 2 diyabetik hastaların LDL seviyeleri normal olabilir ancak çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) trigliserid seviyesi artmıştır ve HDL seviyesi düşmüştür. VLDL trigliserid düzeyindeki beklenen artış genellikle %100 den fazla değildir.

LDL: Kontrol altına alınmış tip 1 veya tip 2 diyabetiklerde her ne kadar LDL düzeyi normal olsa da LDL'nin aterojenik özellikleri artmıştır. Hem apoprotein B hem de LDL'nin fosfolipid bileşenlerinin glukolizasyonu gerçekleşir ve bu da LDL'nin temizlenmesini ve oksidatif değişikliklere yatkınlığını değişikliğe uğratar(58). Apoprotein B glukozilasyonu asıl olarak LDL reseptör bağlanma bölgesinden olur ve glukoz seviyesi ile direk olarak ilişkilidir(58). Sonuç olarak LDL'nin reseptör aracılıklı hücre içi alımında ve dolayısıyla temizlenmesine bozulma vardır(59).

Glukozilasyon aynı zamanda LDL'yi oksidatif değişikliklere daha hassas hale getirir. LDL nin hem glukozilasyon hem de oksidasyonundan oluşan ortak ürün, tek başına sadece glukozile edilmiş veya oksidize edilmiş LDL'den daha aterojeniktir (60). Bu şekildeki LDL molekülleri aortik inimal hücreler ve makrofajlar tarafından daha kolaylıkla alınır ve köpük hücrelerin oluşumuyla sonuçlanır(61).

İnsülin direnci ile birlikte tip 2 diyabetik hastaların küçük ve trigliseridden zengin fakat içerisinde çok az kolesterol olan LDL parçacıkları vardır (küçük – yoğun LDL) (62). Bu şekildeki LDL parçacıkları, muhtemelen oksidatif değişikliklere artmış hassasiyetlerine bağlı olarak, KAH riskini toplam LDL seviyesinden bağımsız olarak arttırır. Dolayısıyla bu hastalarda her ne kadar LDL seviyeleri normal olabilse de, yüksek seviyedeki küçük-yoğun LDL düzeyi artmış KAH riskine katkıda bulunabilir(63).

VLDL: Diyabetik hastaların, artmış serbest yağ asidi mobilizasyonu ve yüksek glukoz düzeyleri nedeniyle VLDL seviyeleri yüksek düzeylerde dir. Karaciğer tarafından artmış trigliserid üretimi gerçekleşir ve bu da büyük, trigliseridden zengin VLDL parçacıkları ile sonuçlanır(64). Bu VLDL parçacıklarının büyüklüğü, ki birincil olarak eldeki trigliserid miktarına bağlıdır, nihai akıbetlerinin belirlenmesinde önemli bir faktördür. Büyük VLDL parçacıklarının LDL'ye dönüşümü verimli değildir, dolayısıyla dolaşımdan diğer yollarla temizlenirler. VLDL'nin lipoprotein lipaz tarafından temizlenmesi de etkilendiğinden VLDL trigliserid seviyeleri yükselir. Bununla birlikte, trigliseridden zengin büyük VLDL'nin çokluğu küçük-yoğun aterojenik LDL parçacıklarında artış ile ilişkilidir. Birçok çalışma diyabetik hastalarda yüksek trigliserid seviyelerinin artmış KAH riski ile birlikte olduğunu göstermiştir(65). Buna karşın artmış trigliserid seviyeleri diyabetik olmayan kişilerde KAH riski ile ilişkili değildir.

HDL: Düşük HDL seviyesi hem diyabetiklerde hem de diyabetik olmayanlarda KAH gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Diyabette HDL'nin azalmış üretimi ve artmış yıkımı söz konusudur. Azalmış HDL üretimi lipoprotein aktivitesindeki azalmanın sonucudur(66).

ENDOTEL DİSFONKSİYONU VE ATEROSKLEROZ:

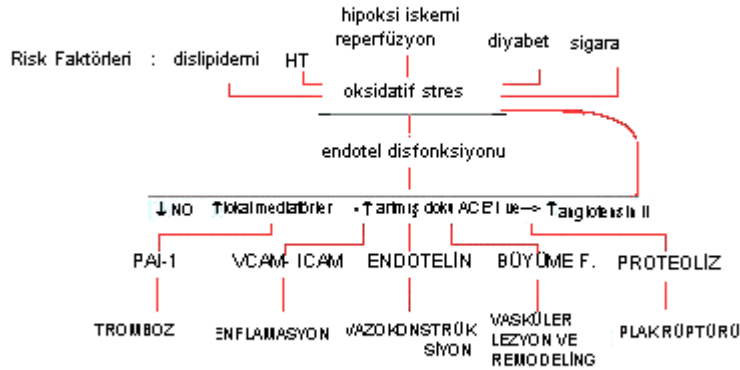
Vasküler hasar ve ateroskleroza anlamak için öncelikle vasküler biyolojiyi tanımak ve bununla ilişkili olarak endotel fonksiyonlarını bilmek gerekir. Sanıldığı gibi aksine endotel hücreleri sadece damarın iç yüzeyini döşeyip kayganlaştıran hücreler olmayıp, ciddi endokrin fonksiyonları olan özelleşmiş bir grup hücredir. Aslında bir endokrin bir organdır da denilebilir. Bu gözle bakıldığında vücuttaki en büyük organdır. 70 kg lık bir insanda; kütle olarak düşünüldüğünde 5 kalp büyüklüğündedir ve yüzey alanı olarak düşünüldüğünde 6 tenis kortu büyüklüğündedir. Son 25 yılda elde edinilen bilgilere göre görevleri arasında aşağıdakiler sayılabilir.

- a-) Damar duvarı ve kan arasında semipermeable bariyer görevi görür
- b-) Damar duvarında başta düz kas hücreleri olmak üzere birtakım hücreleri korur
- c-) Pıhtılaşmayı önlemek için nontrombojenik bir yüzey oluşturur
- d-)Çeşitli hormonları ve vazoaaktif maddeleri salgılar (vazodilatatörler, vazokonstriktörler , GI , GP...)
- e-) Düz kas hücrelerinin büyümesini modüle eder
- f-) Koagülasyon ve fibrinolitik yollara etki eder(67)

Kısacası normal bir endotel ateroskleroza karşı koruyucu özellikler taşıırken hasarlanmış endotelin ateroskleroz gelişimi için ilk adım olduğu düşünülmektedir. Bu olayın ise baştan sona enflamatuvar bir süreç olduğu sanılmaktadır.

Endotel tarafından salınan bir çok vazodilatatör madde içerisinde en önemlilerinden biri nitrik oksittir (NO - eski adıyla endotel kökenli gevşetici faktör). Diğerleri arasında endotel kökenli hiperpolarize edici faktör, prostasiklin ve brakinin sayılabilir. Diğer yandan yine endotel tarafından bir takım vazokonstriktör maddeler de salınmaktadır. Angiotensin ve endotelin bilinen en güçlüleridir. Bu ve bunun gibi birçok mediatör sayesinde hemostaz ve tromboz dengeli bir şekilde tutulur ve ateroskleroza korunulur(67).

ENDOTEL DİSFONKSİYONU VE VASKÜLER HASAR



NO'nun damar yatağını koruyucu özelliği: Yarı esansiyel bir aminoasit olan L-Arginin'den oluşan NO, damar yatağında cGMP yolunu kullanarak vazodilatasyon yaptığı gibi trombositler üzerine de antiagregan etki gösterir. Gerek en güçlü vazodilatatör olması gerekse antiagregan ve antioksidan özelliklerinden dolayı bilinen en iyi bir vasküloprotektif moleküldür(67).

Endotel disfonksiyonunda ve vasküler hastalıklarda oksidatif stresin rolü: Vasküler hastalıkların seyri endotel fonksiyonlarıyla yakından ilişkilidir. Normal şartlarda bazal NO sayesinde oluşan vazodilatasyon, antiagregasyon ve antitrombotik etkiler ile normal yaşam sürdürülürken, hasarlanmış endotel, uyumsuz vazokonstriksiyon ve beraberinde proenflamatuvar, protrombotik ve prooksidan durum oluşmaktadır. Bunun neticesinde aterosklerotik plak gelişimi için zemin hazırlanmaktadır(67).

Bugün iyi bilinen risk faktörleri arasında olan yüksek kolesterol, hipertansiyon, sigara kullanımı, kalp yetmezliği, ve özellikle diyabet, endotel üzerine oksidatif stres oluşturarak serbest oksijen radikallerinin oluşumuna ve endotel hasarına yol açmaktadır(67).

Damar duvarında, superoksit anyonu ve NO miktarının dengede olması durumuna redoks hali denir ki bu normal bir oksidatif metabolizmanın sonucudur. Ancak oksidatif stres arttığında daha fazla supeoksit anyonu oluşmakta ve NO miktarı

azalmaktadır. Bu durum adhezyon moleküllerinin ekspresyonuna, lökosit adhezyonunun indüklenmesine ve nihayetinde enflamatuvar sürecin ve dolayısıyla aterosklerozun başlamasına neden olmaktadır. Özet olarak;

NO'nun inaktivasyonu → hücre bölünmesinin başlaması → kinaz aktivitesinin bozulması → lipid peroksidasyonunun başlaması ve → PLAK GELİŞİMİ

Endotel fonksiyonlarında Renin-Angiotensin-Aldesteron sisteminin rolü:

Son yıllarda RAAS'nin de endotel üzerinde önemli rolleri olduğu anlaşılmıştır. Angiotensin konverting enzim, angiotensin I'i potent bir vazokonstrüktör olan angiotensin II'ye çevirmektedir. Angiotensin II'de PAI-1 (platelet activator inhibitör – 1, pıhtı eritici sistemin karşıtıdır), endotel kökenli konstrüktör faktör, endotelin gibi maddelere dönüşmektedir. Vasküler biyolojideki devrimlerden biri de bradikininin inaktif peptidlere yıkan enzimlerden olan kinazlar ile ACE benzerliğinin bulunmasıdır. Bradikinin ise NO üretimini arttırarak vazodilatasyona yol açması, pıhtı üzerinde fibrinolitik etki göstermesi ve t-PA özelliğinden dolayı vasküler koruyucu bir özellik göstermektedir. Bu sebeple ACE inhibitörü kullanımı ile ACE ve kinazlar inhibe edilirken angiotensin II miktarı azalır, bradikinin miktarı artar ve vazodilatatör etkiler meydana gelir. Diğer önemli bir faktör de son 10 yıl içerisinde ortaya çıkan doku ACE kavramıdır. Sanıldığığının aksine ACE sadece damar içerisinde olmayıp %90 oranında dokularda bulunmaktadır. Bu keşif ile doku ACE-inhibisyonu kavramı doğmuştur(67).

Vasküler disfonksiyonun tanımlanması ve aterosklerotik proçesin enflamatuvar bir olay olduğunun anlaşılmasıyla birlikte sürecin ne zaman başladığı araştırılmaya başlandı. Yapılan otopsilerin patobiyolojik incelemelerinde yağlı çizgilenmenin daha çocukluk döneminde ortaya çıktığı ve yaşam boyu giderek artarak ilerlediği gösterildi. Bu sürecin önlenebileceği ve hatta geri çevrilebileceği konusunda birtakım deliller bulunmaktadır(67).

Endotel Disfonksiyonu için risk faktörleri;

- - DM

- Ateroskleroz

- - Sigara

Endotel hücre rejenerasyonu

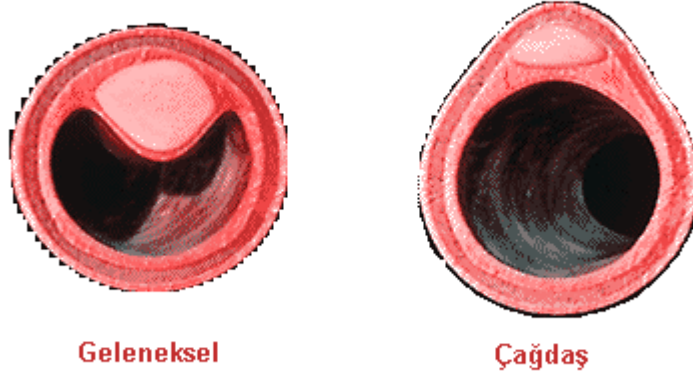
- Hipertansiyon
- Hiperkolesterolemi
- Östrojen eksikliği
- Yaşlanma

Mevcut risk faktörleri içinde en önemlisi diyabet olarak kabul edilmektedir. Yaşlanma ile birlikte endotel disfonksiyonu beklenmesine rağmen, düzenli egzersiz yapanlarda bu süreç geciktirilebilir. Bunların dışında iskemi, hipoksemi, infeksiyöz ajanlar (H pylori, Klamidyalar, CMV, hepatit...)endotel disfonksiyonundan sorumlu tutulmaktadır. Burada belirtilmesi gereken önemli bir nokta, hiperglisemi yanında henüz aşikar diyabetin gelişmediği hiperinsülinemi dönemlerinde de endotel hasarının oluşabildiğidir. Endotel disfonksiyonunun temel patolojik mekanizma olduğunun anlaşılmasıyla birlikte bunu tersine çevirebilecek birçok ajan denenmiştir. Bugün için etkisi ispatlanmış 2 ajan ACE-i ve statinlerdir. Thiazolinedionların da benzer etkileri olduğu bildirilmektedir(67).

PLAK PATOLOJİSİ:

Endotel disfonksiyonu neticesinde oluşan aterom plakları; içinde lipid çekirdeği bulunan, üzeri endotel ve fibröz yapıyla kaplı, lümeni daraltıcı vasıfta vasküler lezyonlardır. Plak rüptürü sonucu ilgili damarın tıkanması neticesinde infarktüs, inme gibi klinik hastalıklar ortaya çıkmaktadır. Vasküler biyolojinin gelişmesiyle birlikte plakların yapıları hakkında da değişik yönler keşfedilmiştir. Plakların akut koroner sendroma yol açmaları darlık derecelerinden daha ziyade, plak üzerindeki endotel ve fibröz kapsülün fragilitesi ile ilgilidir. Araştırmalarda AKS'lerden sorumlu lezyonların % 50 veya daha az darlık yapan lezyonlar olduğu anlaşılmıştır. Diğer taraftan IVUS' un kullanıma girmesiyle “pozitif” remodelling kavramı ortaya atılmıştır. Bu da; aterosklerotik plakların damar dışına büyüdüğü kompensasyon dönemi bitince lümenin içerisine doğru büyüdüğünü ifade etmektedir. Koroner angiografisi normal bireylerde neden iskemi ve MI olabileceği bu yolla açıklanabilir(67).

ATEROSKLEROZ: PLAK MORFOLOJİSİ(ESKİ VE YENİ MODEL)



Şekil-3: Plak morfolojisi(eski ve yeni teori)

DİYABETİN FARMAKOLOJİK TEDAVİSİ:

Bugün çok iyi bilinmektedir ki tip 2 diyabetin agresif şekilde tedavisi, gerek mikrovasküler gerekse makrovasküler komplikasyonların önlenmesi açısından çok önemlidir. Plazma glukoz seviyelerinin mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkisi açık olarak gösterilmiştir (retinopati, nefropati), ve kullanılan ajan ne olursa olsun normal, normal-yüksek glukoz seviyelerini yakalamanın bu komplikasyonları önlediği en azından yavaşlattığı bilinmektedir(68-70).

Her ne kadar mikrovasküler komplikasyonlar ciddi sakatlıklara ve maddi kayıplara neden olsa da SVH, koroner arter hastalığı ve periferik arter hastalığı gibi makrovasküler komplikasyonlar normal popülasyona göre anlamlı olarak daha fazla görülmekte ve daha fazla morbidite ve mortalite ile sonuçlanmaktadır(71-73). Dahası, başta koroner arter hastalığı olmak üzere makrovasküler komplikasyonların önlenmesi mikrovasküler komplikasyonları önlemek kadar kolay değildir. Sıkı glisemik kontrolün kardivasküler olayları azalttığını gösteren kanıtlar olsa da bu yarar çok az gibi görünmektedir(70).

Bu yüzden bugüne kadar, tip 2 diyabet hastalarında makrovasküler komplikasyonları önlemek için bilinen klasik kardiyovasküler risk faktörlerinin sıkı tedavisine çalışılmıştır(dislipidemi, obezite, hipertansiyon, sigara). Dahası bu tip

hastalarda diğer bağımsız risk faktörleri tanımlanmış olsa da (lip(a), homosistein, PAI-1) bunları modifiye edecek çok fazla ilaç yoktur.

İşte bu nedenle son yıllarda American Food and Drug Administration (FDA) tarafından kullanım olayı almış olan Thiazolidinedion'lar (TZD) glukoz düzeylerini düşürmenin ötesinde bilinen geleneksel ve geleneksel olmayan risk faktörlerini değiştirme özelliklerinden dolayı en umut verici ve ilgi çekici gruptur.

THIAZOLIDINEDİON'LAR:

Yeni sınıf oral hipoglisemik ajanlardır. Şu anda piyasada Rosiglitazone ve Pioglitazone bulunmakta olup Troglitazone ciddi karaciğer toksisitesi nedeniyle piyasadan çekilmiştir(74,75).

Etki Mekanizması: TZD'lerin hipoglisemi etkisi insülin sensitivitesini arttırarak periferik dokuların glukoz kullanımını arttırmak yoluyla olmaktadır. Etki mekanizması tam olarak anlaşılmasa da genel olarak kabul gören hipotez; TZD'lerin nükleer peroksizom proliferatör – aktive reseptör gamma(PPAR - γ) ya bağlanarak insülin sensitivitesini değiştirdiği şeklindedir. Adipositlerde yoğun olmak üzere daha az oranda miyosit ve diğer dokularda bulunan bu reseptörler glukoz ve lipid metabolizmasında görevli proteinleri kodlayan birtakım genlerin ekspresyonunu stimüle ederler. Adipoz dokudaki temel görevleri arasında pre-adipositlerin adipositlere dönüşümünün uyarılması yanında, lipogenezi ve yağ asitlerinin alımını arttırması vardır. Bu “yağ asidi hırsızlığının” sonucunda glukozun kasdaki nonoksidatif metabolizması uyarılır ve hepatik glukoneogenez baskılanır(74,75).

Yararlı Etkileri:

1-) Glukoz kontrolü: Açlık ve tokluk plazma glukozunu düşürdükleri birçok çalışmada gösterilmiş olup HbA1c seviyelerini %0,5-1,5 oranında azaltmaktadırlar(76,77).

2-) İnsülin direnci/hiperinsülinemi: Plazma glukozunu düşürmeleri yanında, TZD'ler aynı zamanda dolaşımdaki insülin seviyesini düşürür ya da glisemik kontrol için gerekli olan insülin seviyelerini azaltır. İnsülin rezistansındaki azalma periferik dokuların glukoz kullanımını arttırır ve bazı özel durumlarda karaciğer bazal glukoz üretimini azaltır(78,79).

3-) Dislipidemi: TZD'ler ile yapılan birçok çalışmada bu ilaçların HDL seviyelerini % 5 ile % 15 oranında arttırdıkları ancak bu artışın sadece HDL3 subfraksiyonunda olduğu görülmüştür(76,78). Triglicerid seviyelerine olan etkileri ise daha tartışmalıdır. Troglitazone ve Pioglitazone kullanılarak yapılan birçok çalışmada plazma triglicerid seviyelerinde %10-20 oranında düşüş görülürken bu etki Rosiglitazone ile görülmemiştir(76,78). Genel olarak TZD'ler dolaşımdaki serbest yağ asitlerini azaltırlar ve bu etkinin insülin rezistansını kırmaya yönelik mekanizmaya katkıda bulunduğu düşünülmektedir(80).

4-) Hipertansiyon: Troglitazone kullanılarak yapılan birçok çalışmada gerek hipertansif gerekse normotansif tip 2 diyabetiklerde kan basıncında düşme gözlemlenmiştir. Bu düşüş 3 mmHg ile 9 mmHg ortalama arteriyel basınç düzeylerindedir(81,82).

5-) Mikroalbüminüri: Troglitazone ve Rosiglitazone kullanılarak yapılan çalışmalarda, tip 2 diyabeti ve mikroalbüminürisi olanlarda üriner mikroalbümin/kreatinin oranlarında %60 lara varan düşüşler görülmüş olup bu etkinin plazma glukoz seviyelerinden ve kan basıncı etkisinden bağımsız olduğu düşünülmektedir(83,84).

6-) Vasküler endotel: Karotis arterlerin intima media kalınlığını değerlendirmede kullanılan B mode USG ölçümlerinde, Troglitazone tedavisinin 3-6. aylarından itibaren erken aterosklerotik lezyonların progresyonunda azalma görülmeye başlanmıştır(85).

Dahası stent kullanılarak koroner angioplasti yapılan tip 2 DM hastalarında Troglitazone'un restenozu önlediğine dair sonuçlar mevcuttur(86). Kanıtlar göstermektedir ki TZD'ler tam olarak anlaşılamamış bir mekanizmayla muskuler kan akımını arttırmaktadır(87). Bununla birlikte bu konuda çok daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır(88).

7-) Trombojenik faktörler/prokoagülan durum: Bazı çalışmalarda TZD'lerin plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-1) ve fibrinojen seviyelerini azalttıkları gösterilmiş olup bu enzimlerin tip 2 diyabet hastalarındaki yüksek kardiyovasküler risk ile ilişkili oldukları düşünülmektedir(89-90).

8-) Yağ dokusu dağılımı: Troglitazone kullanılarak yapılan çeşitli çalışmalarda bu ajanın selektif olarak intra abdominal (visceral) yağ dokusunu azaltıp, periferik subkutan yağ dokusunu arttırdığı ve bu sayede total yağ dokusunu arttırdığı gösterilmiştir(91,92). Bu özellik çok ilgi çekici ve potansiyel olarak önemlidir; çünkü obezlerdeki insülin rezistansının asıl sorumlusunun intra abdominal yağ dokusu olduğu gösterilmiştir. Bilindiği üzere gerek kalori kısıtlaması gerekse ekzersiz yardımıyla intra-abdominal yağ dokusunun azaltılması başta insülin rezistansı olmak üzere metabolik sendromun diğer komponentlerini ortadan kaldırabilmektedir(93).

9-) Pankreas β hücrelerinin insülin salgılaması: Bozulmuş açlık glukozu ve tip 2 diyabeti olan hastalarda TZD kullanımıyla β hücre sekresyon kapasitesinde hem kısa hem de uzun vadede artış olduğuna ilişkin artan sayıda kanıtlar oluşmaktadır(94). Mekanizması tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte son dönemlerde yapılan bir çalışmada insülin adacık hücrelerinde PPAR- γ reseptörlerinin çok sayıda eksprese edildiği görülmüştür(95).

10-) Kemik turnoverı: Yapılan birkaç çalışmada TZD kullanımının kemik döngüsünü azaltabileceği gösterilmiş olup bu etkinin ilacın glukoz düşürücü etkisinden bağımsız olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte bu konuda yeterli bilgi yoktur(96).

11-) Diğer olası olumlu etkiler:

- Polikistik Over Sendromu(PKOS): TZD'ler insülin rezistansını kırdığından dolayı insülin rezistansının eşlik ettiği bilinen PKOS'larda olumlu etkiler beklenmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalar umut vericidir(97).
- İleri insülin direnci sendromu: TZD'ler aynı zamanda Werner's sendromu, çeşitli genetik ve/veya otoimmün lipodistrofi sendromları ve sebebi pek anlaşılamamış olan HIV'e bağlı lipodistrofi ve dismetabolik sendromun tedavisinde de etkili bulunmuştur(98).
- Neoplazmlar: Yapılan çeşitli in vitro ve in vivo çalışmalarda TZD'lerin kolon, prostat, meme, akciğer, ve mide kanseri üzerine antiproliferatif etki

gösterebileceği(99) ve aynı zamanda meme yağ dokusunda östrojen biyosentezi üzerinde inhibitör etki oluşturabileceğine ilişkin bulgular vardır. Bu konudaki araştırmalar devam etmektedir(100).

Yan Etkileri:

Genel olarak TZD'ler iyi tolere edilen ilaçlar olmaları yanında birkaç yan etkileri de bulunmaktadır

A-) Karaciğer toksisitesi: Troglitazone ciddi hepatotoksik etkisi olduğu için piyasadan çekilmiştir. Rosiglitazon ve Pioglitazone'un hepatotoksik etkileri çok daha azdır. Şimdiye kadar ciddi karaciğer hasarı gelişen sadece 2 olgu bildirilmiştir. Yine de rutin karaciğer fonksiyon testi yapılması önerilmektedir(101).

B-) Su ve tuz tutulumu: TZD kullanan hastaların % 5-15 inde alt ekstremitelerde daha belirgin olmak üzere ödem geliştiği görülmüş olup artmış plazma volümüne bağlı olabileceği düşünülmektedir(102).

C-) Kilo alımı ve obezite: Diğer hipoglisemik ajanlarda olduğu gibi (biguanidler hariç) TZD ile tedavi gören hastalarda kilo artışı olmaktadır. Bu artış, gerek plazma volumundeki artışa gerekse total vücut yağ dokusundaki artışa bağlıdır(75,91,92). Genellikle 2-6 kg arasındadır ve ilacın kesilmesini gerektirmez(103).

SÜLFONİLÜRELER: Zayıf tip 2 diyabetikler için tipik tedavidir ve diğer ilaçlarla kombine olarak obez tip 2 diyabetiklerin tedavisinde kullanılır. Sülfonilüreler beta hücrelerin üzerindeki bir reseptöre bağlanarak K-ATP kanalını inhibe ederler (kapatırlar); hücre içi kalsiyumdaki artış insülin salıverilmesi ile sonuçlanır.

REPAGLİNİD, NATAGLİNİD: Bu daha yeni insülin salgılatıcı ilaçlar, K-ATP kanalı üzerinde sülfonilürelerden farklı bir reseptör bölgesine bağlanmaktadır(104). Yarı ömürleri 3,7 saattir ki bu da postprandial hiperglisemi için, yaşlı hastalarda kullanım için ve kronik böbrek yetersizlikli diyabetik hastalar için etkili kılar.

METFORMİN: Biguanid sınıfından bir ilaçtır. Ana etki mekanizması – tipik olarak hipoglisemiye neden olmadan – asıl olarak glukoneogenezi bloke etmek suretiyle hepatik glukoz üretimini azaltmasıdır(105). Tek başına veya diğer ajanlarla kombine olarak kullanılabilir. Tedavi başlangıcından 1 yıl sonrasına kadar iştah azalması nedeniyle genellikle kilo kaybına neden olur.

ALFA GLUKOZİDAZ İNHİBİTÖRLERİ: Akarboz ve miglitol barsakta etki ederek fırçamsı yüzde alfa glukozidazı geri dönüşümsel olarak inhibe ederler ve karbonhidrat emilimini geciktirirler. İlacın yaklaşık %1'i gastrointestinal sistemden emilir. Bu ilaçlar açlık glukoz seviyesinde % 10'luk düşmeye rağmen, postprandial glukoz seviyesinde %30 düşme sağlar. Diğer ilaçlara ek olarak kullanılırlar; monoterapi olarak kullanımı nadiren yeterlidirler.

İNSÜLİN: Tip 2 diyabetin doğal seyri ilerleyici beta hücre yetersizliğidir. Dolayısıyla yaklaşık 10 yıl hipoglisemik ilaç kullanımından sonra tek başına veya oral ilaçlarla kombine olarak insülin gerekecektir. Her ne kadar endojen hiperinsülinemi ile aterogenez arasında açık bir ilişki varsa da; dışarıdan insülin verilmesi ile artmış kardiyovasküler hastalık riski veya mortaliteye dair ikna edici kanıt yoktur.

DIYABETES MELLİTUS VE KALP YETMEZLİĞİ

Daha önce de anlatıldığı üzere diyabet ve vasküler hastalıklar arasında yakından bir ilişki vardır ve başta koroner arter hastalığı olmak üzere makrovasküler komplikasyonlara bağlı ölümler tüm dünyada ilk sırada yer almaktadır. Benzer şekilde son dönemlerde giderek daha fazla ilgi çeken ve üzerinde çeşitli araştırmalar yapılmaya başlanan diyabetik kardiyomiyopati ve kalp yetmezliğinin de ciddi bir mortalite sebebi olduğu anlaşılmıştır. Kalp yetmezliği çalışmalarına alınan hastaların çoğunluğu diyabetik olup kalp yetmezliği olmayanlar da uzun süreli takibe alındığında kalp yetmezliği bulguları vermeye başlarlar(106). Gerek insan gerekse hayvan modellerini içine alan büyük çaptaki diyabet çalışmalarında; ekokardiyografik incelemeler sonucunda sınırdaki sol ventrikül sistolik fonksiyonlarına eşlik eden konsantrik sol ventrikül hipertrofisi ve diyastolik disfonksiyona oldukça sık rastlanmıştır. Yine de diyabet ve kalp yetmezliği arasındaki patofizyolojik mekanizmalar tam olarak aydınlatılmamıştır. Temelde bunun 4 sebebi vardır.

1-) Kan glukoz ve insülin seviyeleri; miyokard enerji metabolizması, miyosit büyümesi, gen transkripsiyonu, vasküler ve miyokardial kompliyans, endotel fonksiyonu ve tromboz gibi kardiyak fonksiyonlar üzerine önemli etkiler gösteren birçok biyolojik süreçle ilişki içindedir.

2-) Mevcut tip 2 diyabetik hayvan modelleri en iyi şartlarda bile, genetik yatkınlık zemininde uzun yıllar boyunca çevresel faktörlere maruz kalma sonucunda oluşan kronik dejeneratif bir süreci taklit edememektedir. Bu yüzden havan modellerinde tarif edilmiş birçok patolojik değişimin insanlardaki karşılığı ancak tip 2 diyabet patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasıyla olacaktır.

3-) Gerek insan gerekse hayvan modellerindeki kardiyomiyopatinin fonksiyonel ve morfolojik özelliklerini hipertansiyon gibi diyabetle sıklıkla birliktelik gösteren benzer hastalıkların oluşturduğu patolojilerden ayırmak güçtür.

4-) Sadece birkaç çalışmada diyabetin kalp yetmezliği gelişimi üzerindeki olumsuz etkisinin tedavi ile yavaşlatılabileceği ya da önlenebileceğine ilişkin araştırma yapılmıştır.

DIYABET VE MİYOKARD ENERJİ METABOLİZMASI

Tüm akut koroner sendromlu hastaların %10-15'i diyabetiktir. Diyabet varlığı, akut koroner sendromlara bağlı mortaliteyi katlamasının yanı sıra bu sendromla ilişkili olarak konjestif kalp yetmezliği gelişme riskini de önemli ölçüde arttırmaktadır. Örnek olarak; 1980-1990 yılları arasında akut miyokard infarktüsü(MI) nedeniyle reperfüzyon tedavisi uygulanmak üzere çalışmaya alınan binlerce diyabetik hastada, diyabetik olmayanlara göre non-infarkt bölgelerde kontraktilitenin tekrar kazanılmasının azalmış olduğu, daha fazla konjestif kalp yetmezliği geliştiği, ve mortalitenin daha yüksek olduğu görülmüştür(108,109,110). Buradan yola çıkarak diyabetin, akut hasar almış bir kalpte metabolik enerji kullanımını ya da oluşumunu bozduğu ileri sürülmüştür, çünkü kalbin normal sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını yerine getirmesi için ATP ve fosfokreatin gibi yüksek enerjili fosfat bileşiklerini hızlı ve etkili bir biçimde sentezleyebilmesi gerekmektedir. Diyabet ve kalp yetmezliği birlikteliğini açıklayan en eski ve en geçerli hipotez; azalmış oksijen ya da artmış iş yükü zemininde diyabetin kalbin ATP sentez yeteneğini bozduğu olmuştur.

Normal işyükü ve aerobik şartlarda, kalp, enerjisini esas olarak dolaşımdan gelen serbest yağ asitlerinin terminal oksidasyonundan elde eder. Glukoz metabolizması ise daha az önem taşımaktadır(111). Glukoz ve serbest yağ asitleri, miyokard substratı olarak, birbirlerinin metabolik yollarında görevli hız kısıtlayıcı

enzimler üzerine inhibitör etki göstererek yarış içindedirler. Hayvan modellerinin gerek gözlemsel, gerekse sitokiometrik incelemelerinde hipoksi ya da iskemi varlığında glukoliz ve glukoz oksidasyonunun hem kalitatif hem de kantitatif olarak önemli ATP kaynakları olduğu izlenmiştir. Bu sebeple yapılan birçok çalışmada gerek koroner kan akımının azalması gerekse tamamen kesilmesinden hemen sonra glikolitik yolun hızlandığı doğrulanmıştır(112). Miyokard enerji üretiminde glukolizin öne geçme sebebi; transmembran sodyum ve potasyum gradientlerinin korunması gibi hücrel canlılığın devamında gerekli ATP'nin sentezi için olduğu düşünülmektedir. İskemiye maruz bırakılmış izole sıçan kalplerinde postiskemik reperfüzyondan sonra, glukolitik yoldan ATP oluşum hızıyla sistolik ve diyastolik fonksiyonların geri kazanılma hızı paralel gözükme(113). Benzer şekilde reperfüzyon döneminde glukolitik akışın (flux) artırılmasıyla (glukoz ve/veya insülin konsantrasyonu ve perfüzyon hızlarının artırılması gibi yöntemlerle) kontraktiledaki düzelme de hızlanmaktadır. Devamında, glukolitik yolun son ürünü olan piruvatın oksidasyonu da (miyokardda bulunan piruvat dehidrogenaz kompleksi tarafından yürütülür) gerek ATP üretimi için gerekli oksijen ihtiyacını azaltması gerekse inkomplet FFA oksidasyonu sonucu sitozolde biriken toksik metabolitlerin inhibisyonuyla post iskemik düzelmeyi hızlandırmaktadır. Piruvat oksidasyonu ise Piruvat Dehidrogenaz Kompleksi'ni aktive eden ilaçlarla ya da miyokarda piruvat girişinin artırılmasıyla olmaktadır.

transportunun diğer dokulardakine benzer şekilde bozulmuş olduğu sanılıyordu ancak yapılan çalışmalarda görüldü ki iskelet kasındaki insülin direncine karşın kalp kasındaki glukoz transport mekanizması normal işlevini yerine getirmektedir. Bu bulguya indirekt bir destek; in vivo sistemik insülin verilmesine miyokard yanıtını ölçmek amacıyla 18 flouro-2 deoksi glikoz kullanılarak yapılan PET çalışmalarından gelmiş olup diyabeti olanlar ve olmayanlar arasında fark görülmemiştir(115). Aynı şekilde insan kalbinde tip 2 diyabetin insüline duyarlı glukoz transport sistemini etkileyip etkilemediğini direk olarak incelemek amacıyla bir çalışma daha yapılmıştır. Bu çalışmada uzun zamandan bu yana diyabeti olanlara insülin vermenin, miyokard glukoz alımı üzerindeki etkisi kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Çevresel faktörleri elimine etmek amacıyla insülin intrakoroner verilmiş olup kontrol örnekleri koroner ven kateterizasyon yöntemiyle elde edilmiştir. Çalışmanın sonucunda görülmüştür ki gerek açlıkta gerekse toklukta her iki grup arasında glukoz alımı açısından fark yoktur (114). Sonuç olarak diyabetik hastaların kalp kasları glukoz transportunda normal insülin sensitivitesi gösterirken periferik dokularda belirgin insülin direnci saptanmaktadır. Mantıksal olarak bu mekanizma iskemi gibi metabolik bir strese maruz kalmış miyokardı korumaya yönelik olmalıdır.

Her ne kadar mevcut gözlemler, metabolik stres döneminde miyokardın insüline duyarlı glukoz transport sisteminde yetersiz yanıt oluşabileceğini desteklemiyor olsa da önemli bir çelişki de gözden kaçmamalıdır. Spesifik olarak, mevcut deneyler diyabetik miyokardın insülin duyarlılığını değil, sadece maksimal insüline cevap kapasitesini test etmişlerdir. Bilindiği kadarıyla tip 2 diyabette miyokard insülin sensitivitesi ayrıntılı olarak değerlendirilmediği gibi azalmış insülin sensitivitesinin diyabetik bir kalpte enerji üretimini nasıl etkileyeceği konusu da açık değildir. Yine de tip 2 diyabette miyokardın insülin sensitivitesi; artmış sempatik tonus, FFA sentezi, adrenal hormonlar ve sitokinler yoluyla azalabilir. Dahası, gelişen kalp yetmezliği total vücut insülin rezistansını arttırarak potansiyel etkileri agreve edebilir(116). Bu yüzden hafif bir kardiyak disfonksiyon tüm vücut insülin rezistansını arttırarak miyokardial insülin rezistansını ve kardiyak fonksiyonları progresif olarak etkileyebilir ve bir anlamda kısır döngü oluşturabilir.

SUBSTRAT TOKSİSİTESİ VE KALP YETMEZLİĞİ

Miyokard disfonksiyonu ve diyabet birlikteliğini açıklamaya çalışan klasik görüş; glukoliz ve glukoz oksidasyonu yoluyla yeterli ATP sentezlenememesi neticesinde gelişen “enerji açlığı” üzerinde dururken son dönemde ortaya atılan teoriler ise substrat toksisitesi ve substrat aracılı hücre içi sinyal iletimi üzerine yoğunlaşmıştır. Bu yeni bakış açısı, diyabetik bir kalpte enerji yükünün çoğu zaman normal olmasına karşın, hastaların kronik olarak yüksek konsantrasyonlarda glukoz, FFA ve diğer substratlara maruz kalmasından doğmuştur. Diğer moleküllerde olduğu gibi intrasellüler glukoz ve FFA konsantrasyonları normalde dar bir fizyolojik aralık içinde tutulmaktadırlar. Son dönemlerdeki bulgulara göre bu tür substratlara kronik olarak yüksek oranda maruz kalmanın, koroner kan rezervi, vasküler ve miyokardial kompliyans ve miyokardial gen transkripsiyonu gibi değişik faktörlere etkisi olabilir. Yine aynı şekilde fazla glukoz ve FFA'nın miyokard üzerindeki toksik etkisi (lipotoksiste, glukotoksiste) diyabetle sıkı birliktelik içindeki diğer patolojilerin ortaya çıkmasını kolaylaştırabilir(hipertansiyon vb).

GLUKOTOKSİSİTE VE KALP YETMEZLİĞİ

Yapılan prospektif çalışmalarda, asemptomatik hipergliseminin de diyabete benzer şekilde artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(117). Kalp yetmezliğinin ortaya çıkması ve ilerlemesinde glukozun tek başına üstlendiği patolojik rol; hipergliseminin, koroner kan akımı, miyokard redox durumu, gen transkripsiyonu ve hücre siklus regülasyonu üzerindeki potansiyel etkisine bağlanmıştır.

HİPERGLİSEMİ VE KORONER KAN AKIMI:

Koroner kan akımı, koroner endotel tarafından üretilip salınan vazokonstriktör ve vazodilatatör faktörler tarafından regüle edilir(54). Bu sistem sağlıklı bir kalpte iş yükü ve metabolik ihtiyaca cevaben koroner kan akımını 3-4 kat arttırabilir. Kalp yetmezliğinde koroner arter rezervi denen bu fizyolojik özellik bozulur ve hiperglisemi de buna katkıda bulunur. Kronik hiperglisemi varlığında, koroner endotel hücrelerinde hızlanmış olan glukolitik akış (flux) gliseraldehit 3 fosfattan diaçilgliserol(DAG) sentezini arttırır. Artan DAG tarafından aktive edilen endotel kökenli protein kinaz C'nin NO sentezinin hız kısıtlayıcı enzimini bloke ettiği ve vazokonstriktör bir madde olan Endotelin-1'in salınımını arttırdığı bildirilmiştir. Dahası, hiperglisemi koroner

endotel tarafından salınmış olan NO'ı parçalayıp inaktive etme yeteneğine sahip Reaktif Oksijen Türleri'nin (ROS) intravasküler oluşumunu artırır(119).

HİPERGLİSEMİ VE OKSİDATİF MİYOKARD HASARI:

ROS aynı zamanda miyokardda meydana gelen enerji metabolizmasının ürünü olarak oluşur ve temizlenir. Hiperglisemi varlığında, intrasellüler proteinlerin ve membranların nonenzimatik glukolizasyonu yoluyla fazla miktarlarda miyokardial ROS oluşabilir. Miyokardın temizleme kapasitesinden daha fazla miktarlardaki ROS; kardiyomiyosit membran transportu, mitokondrial elektron transportu ve nükleer transkripsiyon ile etkileşime girerek kontraktıl disfonksiyona yol açabilir(120). Daha da önemlisi, bu mekanizma kalp yetmezliğinde diyabet ve hipertansiyon birlikteliğinin yarattığı sinerjiyi açıklayabilir. Gerek hipertansiyon gerekse diyabet , hayvan modellerinde fetal gen programı reaktivasyonu ile ilişkili bulunmuştur. Bu da α zincir ekspresyonundan β miyozin ağır zincir ekspresyonuna değişimi ve sarkoplazmik retikulumdaki Ca ATP az transkripsiyonunun down-regülasyonunu içermektedir. Sonuçta sistolik ve diyastolik fonksiyonlar bozulmaktadır. Hipertansif bir kalpte, renin angiotensin sisteminin aktivasyonu da glukozdan ROS oluşumunu katalizleyen angiotensin II üretimini artırır. Kronik olarak hiperglisemiye maruz kalmanın diyabeti ve hipertansiyonu olan hastalarda miyokardın oksidatif hasarını arttırarak kompanse hipertansif kardiyomiyopatiden(KMP) dekompanse KMP'ye gidişi hızlandırması beklenebilir. Hem diyabeti hem de hipertansiyonu olan hastalardan alınan endomiyokardial biyopsilerde ciddi boyutta kardiyomiyosit nekrozu saptanırken, sadece diyabeti ya da hipertansiyonu olanlarda patolojik bulguların daha hafif seyretmesi bu hipotezi destekleyecek en önemli kanıtlardan biri olarak gösterilebilir (121).

HİPERGLİSEMİ VE METABOLİK REGÜLASYON:

Kardiyomiyosit membranını geçen ve fosforillenen glukoz çeşitli metabolik yollara girebilir. Normal glukoz miktarının olduğu durumlarda, glukoliz ve glikojen sentezi sayesinde glukoz tama yakın kullanılır. Dolaşımdaki glukoz ve FFA'nın kronik olarak yükseldiği durumlarda ise (iyi kontrol edilmeyen tip 2 diyabetik hastalarda olduğu gibi) hem fazla glukoz 6 fosfat intrasellüler ortamda birikir hem de glukoz metabolizmasının alternatif yollarından pentoz fosfat yolu aktive olarak ilgili spesifik

protein fosfatazlar ve kinazlar aktive veya inaktif olur. Karaciğer üzerine yapılan çalışmalardan elde edilen kanıtlar, bu olayların, nonenzimatik glukolizasyon ya da fosforilasyondaki değişiklikler yoluyla glukoz tarafından regüle edilen nükleer transkripsiyon faktörlerinin kovalent modifikasyonuna ve aktivitesinin değişimine neden olabileceğini göstermektedir(122). Mevcut bulgular değişen glukoz miktarına yanıt olarak glukoz oksidasyon kapasitesinin değiştiğini göstermektedir. Kalpte ise glukoz tarafından regüle edilen transkripsiyon faktörlerinin potansiyel hedefleri arasında sarkoplazmik retikulum, kalsiyum ATP ase ve miyozin ağır zincirleri vardır. Bu yüzden, tip 2 diyabetik hastalarda glukoz seviyelerinin kronik olarak yüksek seyretmesi kalbin intrinsik sistolik ve diyastolik performansı ile ilgili genlerin transkripsiyonun etkileyebilir. Bu noktada diyabet ve hipertansiyon arasındaki sinerji de etkili olabilir. Sıçan kalbinde, kalbin basınç yükünde meydana gelen artış, FFA metabolizmasında görevli genlerin transkripsiyonundan sorumlu PPAR- α nın ekspresyonunu azaltarak miyokardın enerji substratı olarak glukoz bağımlılığını artırır. Kompanse basınç artışı hipertrofisi olan sıçanlarda diyabetin ortaya çıkarılması; PPAR- α ekspresyonunu reaktif eder, FFA oksidasyonunu artırır ve glukoz metabolitlerinin akümülyasyonuna yol açarak nihayetinde kalp yetmezliği yapar (123). Bu nedenle miyokardial gen transkripsiyonundaki hiperglisemi aracılıklı değişiklikler, artmış basınç yükünün miyokard fonksiyonu üzerindeki potansiyel mekanizmaları açıklayabilir.

LİPOTOKSİSİTE VE KALP YETMEZLİĞİ

Kontrolsüz diyabeti olan hastalarda artmış kan glukozu yanında tipik olarak FFA seviyeleri de artmıştır. Bu eğilim hipoksi, açlık, yağdan zengin beslenme, sempatik aktivasyon, katekolamin ve heparin kullanımı(hepsi kalp yetmezliğinde ortak stimulustur) durumlarında daha da belirginleşmektedir. Tip 2 diyabetik Zucker tipi sıçanlarda yapılan gözlemlerde; yüksek miktarlarda FFA'ya kronik olarak maruz kalmanın, uzun zincirli Açı Koenzim A nın kardiyomiyositlerde birikimine, glukoliz ve piruvat oksidasyonunun inhibisyonuna ve seramid sentezinin artmasına yol açtığı gözlenmiştir. Progresif seramid birikimi kardiyomiyosit apoptozuna, miyosit yıkımına ve nihayetinde kalp yetmezliğine yol açmaktadır. Apoptozis ve kardiyak yetmezlik bu

modele göre Thiazolidinedione grubu ilaçların kullanımıyla önlenabilir(124). Bu mekanizmanın insan kalbinde geçerli olup olmadığı ise bilinmemektedir. Öte yandan uzun süreli hiperglisemisi ve kalp yetmezliği olan tip 2 diyabetik hastaların endomiyokardial biyopsi örneklerinde hem kardiyomiyosit hem de endotelyal apoptozun, non-diyabetik kalp yetmezliği hastalarındakine göre daha fazla olduğu görülmüştür(121).

Özet olarak; tip 2 diyabeti olan hastalarda yaşlılarına göre daha fazla kalp yetmezliği, kardiyak ölüm görülür ve klinik olarak asemptomatik olsalar bile bozulmuş sistolik ve diyastolik fonksiyon görülme sıklığı da daha fazladır. Yapılan geniş çaplı epidemiyolojik, klinik, ve deneysel çalışmalar göstermiştir ki diyabetle birliktelik gösteren hipertansiyon, obezite, fazla yağ ve kalori tüketimi bir şekilde miyokard metabolizmasını, yapısını ve fonksiyonunu bozarak spesifik bir kardiyomiyopati olan diyabetik kardiyomiyopatiyi oluşturmaktadır. Diyabet ve kalp yetmezliği birlikteliğinin olası patofizyolojik mekanizmalarını araştıran çalışmalar, miyokard enerji metabolizmasının ötesinde, fazla glukoz ve yağ varlığının intrasellüler iletim, gen transkripsiyonu ve hücre siklus regülasyonu üzerindeki etkilerin araştırmak üzere genişletilmiştir.

DIYASTOLİK DİSFONKSİYON:

Yakın zamana kadar diyastolik disfonksiyon kalp yetmezliğinin iyi anlaşılamamış ve genelde göz ardı edilen sebeplerinden biriydi. Öte yandan son 10 yıl içerisinde geliştirilen invazif ve noninvazif metodlar diyastolik fonksiyonda meydana gelen patofizyolojik değişikliklerin anlaşılmasını kolaylaştırdı. Konjestif kalp yetmezliğinin sebeplerinden biri olan sistolik disfonksiyon ayrıntılı olarak araştırılmış olup sistemik hipoperfüzyonla sonuçlanan uygunsuz sistol sonu basıncı şeklinde tanımlanmıştır. Diğer taraftan diyastolik disfonksiyon ise normal sistol sonu basıncının olduğu ancak dolum basıncının uygun şekilde artmadığı, yetersiz sol ventrikül dolumuyla karakterize bir tablodur.

Normal dolum basıncının olduğu diyastolik disfonksiyonda, sol ventrikül dolum kapasitesi sınırlıdır. Sol ventrikül dilate olmayıp diyastolik basıncı artmıştır ve normal ejeksiyon fraksiyonu vardır. Diğer taraftan çoğu hastada kalp yetersizliğinin

belirti ve bulguları görülmektedir. Konsantrik sol ventrikül hipertrofisi diyastolik disfonksiyonun sık sebeplerinden biridir. Çoğunlukla amiloidoz gibi infiltratif hastalıkların seyrinde ve infarktüs sonrası gelişen remodelling döneminde gözkür.

Diyastolik kalp yetmezliği tanısı için konjestif kalp yetmezliğine ait belirti ve bulguların yanında, normal ya da normale yakın sol ventrikül sistolik fonksiyonu, anormal sol ventrikül relaksasyonu, dolumu ve diyastolik sertliği (stiffness) gereklidir. Tanı genellikle Eko-doppler ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, duvar kalınlıkları, duvar hareketleri, ve dolum paterni gibi parametrelerin incelenmesi ile konur. Konjestif kalp yetmezliği ile ilgili yapılan çalışmalardan elde edilen bilgilere göre prevelans yaşla artış göstermekte olup ortalama 50 yaş civarında %15 dolaylarındadır. Prognoz altta yatan hastalığa ve hastanın yaşına göre değişmekle birlikte yıllık mortalitenin %8 civarında olduğu tahmin edilmektedir.

DIYASTOLİK DİSFONKSİYONUN PATOFİZYOLOJİSİ:

Diyastolik disfonksiyonun patofizyolojisi 3 faza ayrılabilir. Bunlar erken disfonksiyon, ara disfonksiyon ve geç disfonksiyondur. Erken diyastolik disfonksiyon büyük oranda sol ventrikül relaksasyonunda ve elastik yapısındaki anormalliklere bağlıdır. Ara diyastolik disfonksiyon sol ventrikülün pasif sertliği ve kompliyansının bir sonucudur. Geç diyastolik disfonksiyon ise sol atrial kontraksiyon ile ilişkilidir.

Izovolümetrik relaksasyon ventrikül sertliği ve vizkositesindeki azalma ile bağlantılıdır. Diğer bir deyişle ventrikülün sistolik mekaniklerden diyastolik mekaniklere geçiş hızı ile ilişkilidir. Relaksasyon aynı zamanda atrio-ventriküler basınç gradiyenti, pik ventrikül dolum hızı ve “erken-geç” dolum hızı şekilleri gibi faktörlerden etkilenir. Elastik gerilim ya da ventriküler restorasyon düşük basınç volümündeki fraksiyonel kısalmaya bağlıdır. Bu durumda negatif diyastolik basınçlar henüz dolum halinde olmayan kalpte geçici bir emici güç yaratırlar.

Diyastolik basınç volüm ilişkisini etkileyen internal ve eksternal güçler vardır. İnternal güçler arasında yapısal sertlik (sarkomerler, miyositler vs) aktif sertlik ve vizkosite vardır. Eksternal güçler ise septal düzleşme, sağ ventrikül hareketleri ve hatta çıkış yolu gradiyentleridir.

Atrial kontraksiyon da diyastolik fonksiyonun önemli parametrelerinden biridir. Atrio-ventriküler interval diyastol dolum süresini önemli derecede etkilemekte

olup verapamil gibi kalsiyum kanal blokerleri, β blokerler ve iki odacıklı pace makerların kullanımıyla olumlu yönde değiştirilebilir. Deneysel çalışmalar göstermiştir ki optimal ventrikül dolumu PR intervali 100-120 ms aralığında olduğunda gerçekleşmektedir. Atrial büyüklük, basınç ve sertlik de şaşırtıcı olarak sol ventrikül dinamiklerini etkilemektedir. Bu özellikler sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunda çoğunlukla bozulmuştur.

DIYASTOLİK FONKSİYONUN MOLEKÜLER VE BİYOKİMYASAL REGÜLASYONU

Diyastolik fonksiyonu bozarak diyastolik kalp yetmezliğinin gelişimine neden olan mekanizmalar; miyokardın içindeki ve dışındaki faktörler olarak ayrılabilir. Miyokarda ait faktörler kalp kası hücresi (kardiyomiyosit), kalp kasını saran extrasellüler matrix ve nörohormonların otokrin ve parakrin üretimini aktive eden yapılar olmak üzere yapısal ve işlevsel bileşenlere ayrılabilir. Her bir mekanizma diyastolik disfonksiyon ve kalp yetmezliği gelişiminden sorumlu major patolojik işlevleri etkileyebilir. Basınç yükü hipertrofisine, iskemiye ve kardiyomiyopatiye bağlı gelişen diyastolik kalp yetmezliğinde miyokarda ait, miyokard dışı, hücrel ve nörohumoral faktörlerden herbiri rol oynar.

Kardiyomiyosit:

Diyastolik disfonksiyon kalp kası hücresinin kendine ait intrinsek mekanizmalara bağlı oluşabilir. Bunlar kalsiyum homeostazisindeki değişikliklere bağlıdır. Olası sebepler;

- 1-) Sodyum kalsiyum ve kalsiyum pompası gibi kısa ve uzun dönemde sitozelden kalsiyum çıkışını sağlayan sarkolemmal kanalların işlevini yerine getirememesi
- 2-) SR Ca⁺² (SERCA)ATP ase ın azalmasına bağlı olarak sarkoplazmik retikulumun yetersiz Ca (SR Ca) geri alımı
- 3-) Fosfolamban, kalmodulin ve kalsequestrin gibi SR Ca ATP ase' ı modifiye eden proteinlerin fosforilasyonundaki değişiklikler

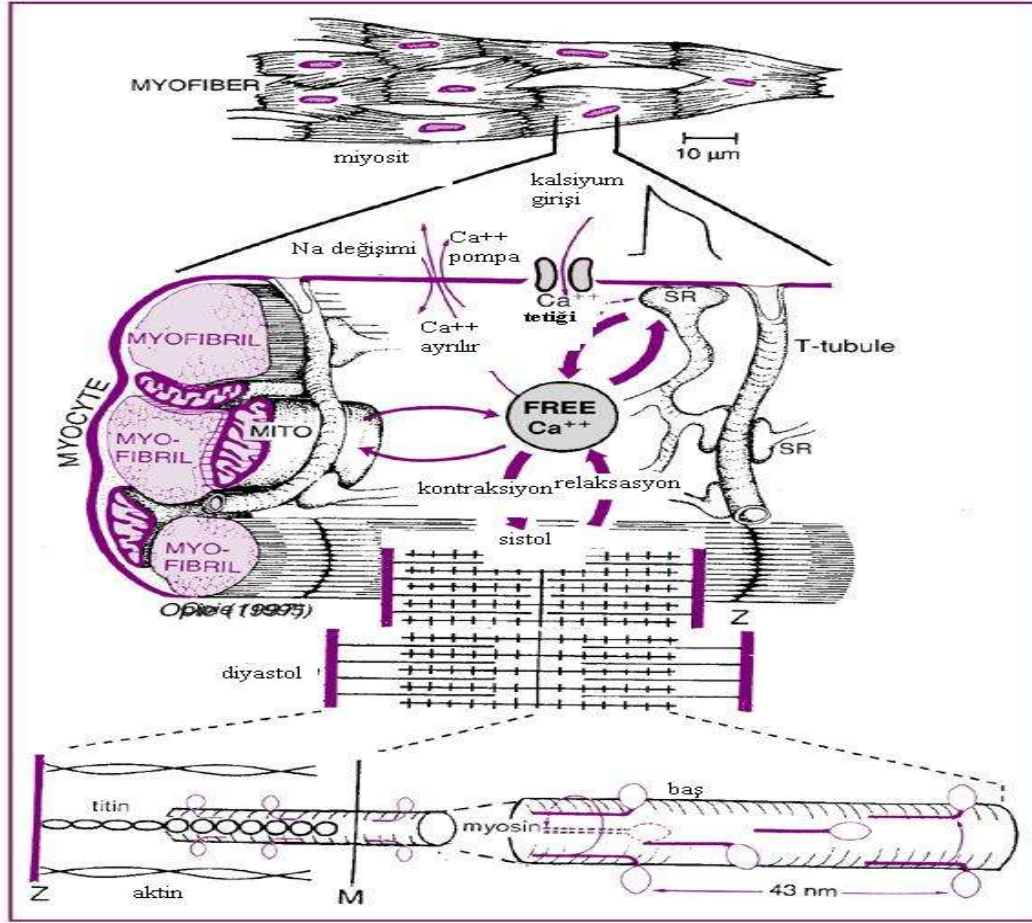
Yukarıda tarif edilen durumlardan herhangibiri artmış diyastolik kalsiyum konsantrasyonuna, kalsiyum akışının azalmasına ve diyastolik kalsiyum konsantrasyonun yavaşlamış azalmasına neden olabilir. Mevcut değişikliklerin kardiyak hastalıklarda olduğu gösterilmiş olup hem aktif relaksasyonda hem de pasif sertlikte etkileri vardır(125).

Kontraktıl proteinler kalın miyozin filamenti ve ince aktin filamenti proteinlerinden oluşur. Aktine bağılı kompleks düzenleyici proteinler arasında Tropomiyozin, Troponin T, C ve I bulunur. Relaksasyon sırasında miyozinin aktinden ayrılması için gerekli ATP hidrolizi, Troponin C'den kalsiyum salınımını ve SR tarafından aktif olarak kalsiyum geri alımını gerektirir. Bu adımlardan herhangi birinin, miyofilament proteinlerinin veya ATP ase ın modifikasyonu diyastolik fonksiyonu etkileyebilir(125,126).

Normal diyastolik fonksiyonun yerine getirilebilmesi, düşük seviyede hidrolize olmuş ATP ürün konsantrasyonu(ADP ve iP) ve yeterli ADP/ATP oranı gibi uygun enerji faktörlerinin varlığını gerektirmektedir(126). Diyastolik disfonksiyon, mutlak ADP ve Pi konsantrasyonunun ya da rölatif ADP/ATP oranının arttığı durumlarda ortaya çıkabilir. Enerji faktörlerinde gözlenen bu anormallikler düşük fosfokreatinin seviyelerinden dolayı ADP'nin ATP'ye yeterince dönüşmemesi sonucu oluşabilir.

Kardiyomiyositin hücre iskeleti mikrotubuller, ara filamanlar (desmin), mikrofilamanlar (aktin) ve endosarkomerik proteinlerden oluşur (titin, nebulin, α aktin, miyomesin ve M protein)(127). Hücre iskeletinin temelini oluşturan bu proteinlerin yapısında meydana gelebilecek değişikliklerin diyastolik fonksiyonu etkilediği görülmüştür. Titin izotiplerindeki değişimin relaksasyonu ve vizkoelastik sertliği etkilediği gösterilmiştir. Kasılma esnasında, titin komprese olduğunda, potansiyel enerji birikimi olur ve diyastol esnasında bir vizkoelastik yay gibi hareket ederek taşıdığı potansiyel enerjiyi açığa çıkarır. Bu sayede elastik bir güç gibi hareket ederek miyokardı istirahat uzunluğuna getirmeye çalışır. Dahası titinin diyastol esnasındaki açılımı kısıtlıdır ve bu özellik miyokardın istirahat uzunluğundan daha fazla gerilmesine engel olmak içindir(128). Dilate kardiyomiyopatilerde yapılan deneysel çalışmalarda titin izoformlarının ve bunların dağılımının diyastolik sertlikte artışa sebebiyet verecek şekilde yeniden düzenlendiği gösterilmiştir. Benzer şekilde mikrutubul dansitesi ve dağılımındaki artışın da bazı basınç artışı çeşitlerinde yapışkan bir yük gibi hareket ederek miyokardın ve kardiyomiyositlerin vizkoelastik sertliğini arttırdığı gösterilmiştir. Eğer mikrotubuller akut olarak kimyasal ve fiziksel ajanlarla

depolimerize edilirse diyastolik fonksiyonda meydana gelen bu değişimler reversibldir (129).



Şekil 6: Kardiyomiyositin ultrastrüktürel yapısı (Braunwald)

Ekstrasellüler Matriks:

Ekstrasellüler matrixte (ESM) meydana gelebilecek değişiklikler de diyastolik fonksiyonu etkileyebilir. Miyokarda ait ESM 3 önemli bileşenden oluşmuştur.

- 1-) Tip 1,3 kollajen ve elastin gibi fibriler proteinler
- 2-) Proteoglikanlar
- 3-) Tip 4 kollajen, laminin ve fibronektin gibi bazal membran proteinleri

Fibriler kollajenin diyastolik kalp yetmezliğinin gelişiminde ESM yapıları içinde en etkili yapı olduğu ileri sürülmüştür(130). Fibriler kollajendeki

değişimin diyastolik disfonksiyon ve diyastolik kalp yetmezliği gelişiminde önemli rol oynadığını gösteren kanıtlar şu 3 patoloji üzerinde yoğunlaşmıştır.

1-) Diyastolik fonksiyonu etkileyen süreçler aynı zamanda fibriller kollajeni özellikle miktar, geometri, dağılım, çapraz bağlanma ve Tip 1/Tip 3 kollajen oranı bakımından da etkilemektedir.

2-) Fibriller kollajenin normalizasyonu ile diyastolik fonksiyonların arasında ilişki saptanmıştır.

3-) Kollajen metabolizmasının kronik olarak değiştirildiği deneylerde, diyastolik fonksiyonun da değiştiği gösterilmiştir(131). Diğer fibriller proteinlerin, bazal membran proteinlerinin proteoglikanların rolü henüz tam anlamıyla anlaşılamamıştır.

Kollajen biyosentez ve yıkımında en az 3 major etken vardır. Bunlar; fiziksel, nörohumoral ve büyüme faktörlerince düzenlenen transkripsiyonel regülasyon, kollajen çapraz bağları ile ilişkili posttranslasyonel regülasyon ve enzimatik yıkımdır. Bu süreç, kalbin iş yükünden (preload ve afterload), renin angiotensin sistemini içeren nörohumoral aktivasyondan, sempatik sinir sisteminden ve büyüme faktörlerinden etkilenir. Kollajen yıkımı, kofaktör olarak çinko kullanan proteolitik enzimlerin ve matrix metalloproteinazlarının kontrolü altındadır(132). Sentez ve yıkım arasındaki denge spesifik bir zamanda belli bir patolojiye göre total kollajen miktarını belirler. Sentez, yıkım veya regülasyon işlemlerinde meydana gelebilecek değişimlerin diyastolik fonksiyonu bozup kalp yetmezliği gelişimine sebep olabileceği gösterilmiştir.

Endotel aktivasyonunda kardiyak ve nörohumoral faktörler:

Gerek akut gerekse kronik zeminde kardiyak ve nörohumoral kökenli endotel aktivasyonunun ve/veya inhibisyonunun diyastolik disfonksiyonu etkileyebileceği gösterilmiştir. RAAS'nin kronik aktivasyonu neticesinde ESM fibriller kollajen miktarının arttığı ve bunun da artmış sertlik (stiffness) ile ilişkili olabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bu sebeple RAAS'nin inhibisyonu fibriller kollajendeki artışı önleyip beraberinde sertliği azaltabilir. Dahası endotel sistemlerinin nörohumoral ve kardiyak aktivasyonu/inhibisyonunun relaksasyonu ve sertliği etkilediği gösterilmiştir(133). Akut farmakolojik girişimlerin etki süreleri kısa olduğundan, ESM'yi etkilemek için yeterli süreleri yoktur; bu nedenle ilaçların diyastolik fonksiyona etkileri direk kardiyomiyosit üzerine olup bu sayede bir ya da

daha fazla hücresel bileşeni değiştirmek şeklindedir. Örnek olarak basınç yükü altındaki hastaların bir NO donörü olan ACE-i ile tedavisi, sol ventrikül basıncında düşüş, dolum miktarı ve hızında artış ile sonuçlanmaktadır. Mevcut bulgular miyokard sertliğindeki azalma ile uyumludur. Dahası kalbin en belirgin olarak endokard tabasında gözlenen bir siklik NO salınımı vardır. Bu salınım relaksasyon ve dolum dönemlerinde pik yapmaktadır. Bu kısa pikler relaksasyonun ve sertliğin vurudan vuruya ayarlanmasını sağlar(134).

DIYASTOLİK DİSFONKSİYONUN NONİNVAZİF DEĞERLENDİRİLMESİ:

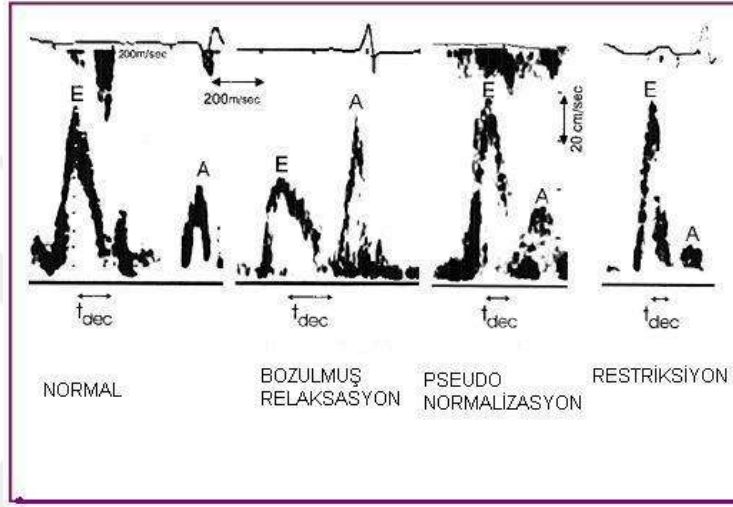
Diyastolik disfonksiyon, fizik muayene, kalp kateterizasyonu, nükleer görüntüleme yöntemleri, ekokardiyografi ve CT/MRI gibi birtakım invazif ve noninvazif yöntemlerle değerlendirilebilir. Bununla birlikte 2 boyutlu ekokardiyografi diyastolik disfonksiyon değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan tanı metodudur. Ekokardiyografi kullanılarak transmitral akım, pulmoner venöz akım, renkli M mode akım paterni değerlendirilirken doku doppleri ile miyokard hareketleri değerlendirilebilir.

Ekokardiyografide en sık kullanılan ölçümler E ve A dalgalarının hızlarıdır. Normal bir sol ventriküle sahip genç hastada diyastolik dolumun büyük bir kısmı belirgin E dalgasıyla ifade edilen erken fazda olur. Diyastolik dolumda atrial kontraksiyon daha az rol oynadığı için A dalgası E dalgasına kıyasla daha küçüktür. Bununla birlikte sol ventrikülün pasif dolumunda daha yüksek basınçlara ihtiyaç duyulursa, diyastolik dolum atrial kontraksiyona daha fazla bağımlı olur. Bu nedenle A dalgası E dalgasından daha büyük olur. Dolum hızlarının değerlendirilmesi E ve A dalga hızlarının ölçümü, E/A oranının hesaplanması, deselerasyon zamanının ve pulmoner ya da hepatik venlerdeki akım hızlarının ölçümü ile olur. Bu noktada diyastolik akım hızlarının yükek oranda yaşa bağlı olduğunu hatırlamak çok önemlidir. Birey yaşlandıkça, sol ventrikül sertleşir ve daha az kompliyansa sahip olur ve bu nedenle ventrikül pasif olarak doldurmak için gerekli basınç artar. Diyastolik dolum atrial kontraksiyonun katkısına daha bağımlı hale gelir.

Dolum hızı şekilleri hastalığın derecesine bağlı olarak değişiklik gösterir.

1. derecede diyastolik disfonksiyonda daha küçük E dalgası, daha büyük A dalgası, artmış deselerasyon zamanı ile karakterize relaksasyon değişiklikleri olur. 2. derece diyastolik disfonksiyonda görünüşte normal gibi olan E ve A dalgasıyla karakterize

pseudonormalizasyon paterni vardır. Öte yandan atrial sistol süresince pulmoner vende geri akım izlenmektedir. Bu görüntü artmış ön yüke bağlı oluşmaktadır. İnceleme esnasında önyükü azaltacak manevralar (valsalva gibi) ve ilaçlar gizlenmiş olan diyastolik disfonksiyonu ortaya çıkarabilir. Son olarak 3. derecede ya da restriktif dolum paterninde kısa ve keskin bir deselerasyon zamanının olduğu oldukça belirgin bir E dalgası ve küçük bir A dalgası vardır. Bu hastaların prognozları diğerlerine göre belirgin derecede daha kötüdür.



Şekil-7: Transmitral doppler akım paternleri(Braunwald)

Doku doppleri son dönemlerde kullanılmaya başlanan ve ekokardiyografinin diagnostik ve prognostik değerini artırabilecek bir yöntemdir. Renkli M Mode taramaları da dolum şeklinin oluşturduğu eğiminin diyastolik dolum ile uyumlu olması bakımından yararlıdır. Klasik doppler yüksek hızlı kan akımını ölçerken doku doppleri ise sol ventrikül kasına ait hız paternlerini ölçmesi bakımından daha duyarlıdır. Standart doplerin ölçtüğü kan akımı yüksek oranda dolum esnasındaki hemodinamik şartlara bağlıdır. Mevcut hemodinamik şartlara bağlı olarak teşhis kolaylıkla atlanabilir. Bununla birlikte doku doppleri ve renkli M mode görüntüleme yöntemeleri, büyük oranda hemodinamik parametrelerden (ön yük, kan basıncı, kalp hızı vs) bağımsızdır.

Bu nedenle, diyastolik disfonksiyonun tanısında ve prognozun belirlenmesinde ekokardiyografi önemli bir yer tutmaktadır. Bununla birlikte hemodinamik değişiklikler tarafından oluşturulan hatalar en önemli kısıtlayıcı yanıdır. Bu sebeple yeni teknik üzerinde de çalışılmaktadır.

TEDAVİ:

Genel olarak tedavi altta yatan hastalığı düzeltmeye yönelik olmalıdır. Bu noktada özellikle hipertansiyon ve iskeminin düzeltilmesi önem taşımaktadır. Miyokard iskemisini düzeltmek için yapılan angioplasti ve bypass operasyonlarından sonra diyastolik fonksiyonların düzeldiği gösterilmiştir(135). Benzer şekilde aort darlığı nedeniyle aort kapak replasmanı yapılan hastalarda da belirgin diyastolik düzelme olmaktadır.

Diyastolik kalp yetmezliği olan hastaların farmakolojik tedavisinde; diüretikler, ACE-i, kalsiyum kanal blokerleri ve B blokerler kullanılabilir. Bu noktada kalp hızının yavaşlatılarak ventrikül dolumu için yeterli zaman sağlanması (β bloker, kalsiyum kanal blokeri gibi), diüretik kullanımı ile pulmoner konjesyonun ve semptomatik rahatlamanın sağlanması, ACE-i kullanımıyla hipertrofinin geriletilmeye çalışılması tedavi esaslarını oluşturmaktadır(136).

Bütün bunlara rağmen diyastolik yetmezliğin tedavisi sorun olmaya devam etmekte ve bu konuda büyük randomize çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Diyastolik disfonksiyonun patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasıyla birlikte ileride daha etkin tedavi biçimleri ortaya çıkacaktır(135).

MATERYAL VE METOD

Ocak 2004 ve Haziran 2004 tarihleri arasında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Şişli Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran Metabolik Sendrom'u ve yeni tanı tip 2 diyabeti olan 40 hasta materyalimizi oluşturdu.

Hastaların yaş aralığı 40-60 olup çalışmaya Metabolik Sendrom'u ve yeni tanı tip 2 diyabeti tespit edilmiş hastalar alındı. Uzun zamandan bu yana diyabet varlığı, metformin kullanımı, bilinen kardiyak (kapak hastalığı, sistolik disfonksiyon, segmenter duvar hareket bozukluğu, kor pulmonale) , pulmoner hastalık varlığı ve gebelik dışlanma kriterleri olarak kabul edildi. Diyastolik fonksiyonları etkileyebileceği göz önüne alınarak hiçbir hasta kardiyak ilaç kullanmadı. Metabolik Sendrom tanısında NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III) tanı kriterleri, tip 2 diyabet tanısında ADA (American Diabetes Association) tanı kriterleri kullanıldı. Çalışmaya alınan tüm hastaların onayı alınmış olup Etik Kurul Onayı Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden alınmıştır.

Rutin olarak hastalara AKŞ, HbA1c, lipid profili, insülin, C peptid, HbA1c, mikroalbuminüri, ALT, AST gibi biyokimyasal parametreler bakıldı. Mevcut parametrelere Haseki EAH ve Şişli EAH Biyokimya Laboratuvar'larında rutin tekniklerle bakıldı. Mikroalbuminüri 24 saatlik idrarda değerlendirildi. İnsülin ve plazma glukozu göz önüne alınarak HOMA(açlık plazma insülin ($\mu\text{IU/mL}$) x açlık plazma glukozu (mmol/L)]/22.5) formülüne göre insülin rezistansı hesaplanıp sonrasında transtorasik ekokardiyografi yapıldı. İçlerinde diyastolik disfonksiyon saptananlara 8 hafta süre ile Rosiglitazone (Avandia) 4 mg/gün verildi..

8 hafta sonra rutin biyokimyasal parametrelerin yanında ekokardiyografi kontrolü yapılarak diyastolik parametreler ve insülin rezistansı değerlendirildi.

Ekokardiyografi: Tüm ekolar Acuson 128XP/10c marka eko cihazı ile transtorasik olarak yapıldı. Hastalar sol lateral dekübit pozisyonunda olacak şekilde incelenip, parasternal uzun, kısa aks, apikal dört boşluk, beş boşluk görüntüleri eşliğinde iki boyutlu, M Mode, C- Doppler ve akım doppleri kullanılarak ölçümler yapıldı. Amerikan Ekokardiyografi Birliği'nin önerileri doğrultusunda; tüm ekolar aynı kişi tarafından ve sirkadyen değişikliklerin diyastolik disfonksiyona olan etkisini ortadan kaldırmak için gün ortasında yapıldı.

Transmitral akım doppleri incelemelerinde aşağıdaki parametrelere bakıldı;

- 1-) E dalgası pik hızı (cm/sn): Erken diyastolde pik transmitral dolum hızı.
- 2-) A dalgası pik hızı (cm/sn): Geç diyastolde pik transmitral atrial dolum hızı.
- 3-) Deselerasyon zamanı (ms): E dalgası pik hızının sıfıra yaklaşırken gösterdiği eğimin süresi.
- 4-) Izovolumetrik relaksasyon zamanı(ms): Aort kapağı kapandıktan sonra mitral kapak açılana kadar geçen süre.

Gereğinde pulmoner ven akım örnekleme yapılması için apikal dört boşlukta sağ superior pulmoner ven akımı kullanıldı ve akım örneği 1-2 cm içeriden alındı. Burada sistolik, diyastolik ve atrial geri akımlar kaydedildi.

Diyastolik fonksiyonların sınıflandırılmasında klasik bilgiler kullanıldı. (Stage I: Bozulmuş relaksasyon, Stage II: Pseudonormal pattern, Stage III:Restriktif patern)

Diğer standart incelemeler içerisinde sol ventrikül diyastol ve sistol sonu çapları, duvar kalınlıkları, aort kökü, sol atrium ve sağ ventrikül çıkış yolu genişliği bulunmaktadır. Kapak yapıları ve duvar hareketleri ayrıntılı olarak incelenerek patolojisi olanlar çalışmaya alınmadı.

İstatistiksel hesaplamalarda insülin rezistansı olan ve olmayan grup arasında biyokimyasal parametrelerden C-peptid, insülin, HbA1c, lipid profili, AKŞ, AST , ALT ve mikroalbüminüri, kardiyak parametrelerden E dalgası, A dalgası, E/A oranı ve deselerasyon zamanı “ independent samples test” kullanılarak karşılaştırıldı. Diyastolik disfonksiyonu olan grubun ilaç öncesi ve sonrasındaki ekokardiyografi ile insülin rezistansı değerleri ise “paired samples statistics” yöntemi kullanılarak hesaplandı. P değerinin 0,05 ve altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 40 hastada HOMA formülü ($\text{açlık plazma insülin } (\mu\text{IU/mL}) \times \text{açlık plazma glukoza (mmol/L)/22.5}$) kullanılarak insülin rezistansı hesaplandı. 40 hastanın 26 tanesinde insülin rezistansı saptanırken(grup 1), 14'ünde insülin rezistansı saptanmadı(grup 2). 2 grup arasındaki parametrelerin karşılaştırılması SPSS programı versiyon 11 de bulunan “independent samples test” ile yapıldı. Sonuçlar Tablo 2’de gösterilmiştir. $P<0,05$ olan değerler anlamlı kabul edildi.

Tablo-2: Grup 1 ve Grup 2’nin tedavi öncesi değerlerinin karşılaştırılması

Parametre(birim)	Grup1 (n=26)		Grup2 (n=14)		P değeri
	Mean	±SD	Mean	±SD	
Yaş(yıl)	55.3846	11.43005	52.9286	7.64062	.476
E dalgası (cm/sn)	,6823	,15464	4,0864	12,64016	.173
A dalgası (cm/sn)	,8400	,20754	,7757	,17005	.328
E/A oranı	,8423	,23454	,9136	,24796	.374
EF %	68.1538	4.52276	67.5714	4.97245	.710
LVDSÇ (cm)	4,5462	,42354	7,8607	12,42216	.177
LVSSÇ (cm)	2,6727	,35522	2,9000	,22678	.132
DT (ms)	274.0000	59.06403	211.0000	65.39584	.004
IVRT (ms)	118.8462	22.81174	138.2143	48.35156	.092
Glukoz(mmol/l)	182.0769	59.78623	153.1429	53.36357	.138
Kolesterol(mg/dl)	185.6923	57.31860	204.3571	40.09720	.286
LDL-K(mg/dl)	114.9200	38.89614	136.7143	32.12339	.083
HDL-K(mg/dl)	38.2308	11.21537	47.5714	11.90161	.019
VLDL-K(mg/dl)	42.2000	42.22657	31.0000	15.24795	.363
Trigliserid(mg/dl)	173.5000	119.90438	135.5000	57.09203	.272
ALT(IU/ml)	25.6000	19.12122	17,0909	3.64567	.158
AST(IU/ml)	25,1500	11.24500	20,9091	6.23626	.259
İnsülin($\mu\text{IU/mL}$)	17,9888	22,27126	6,1143	2,06690	.055
C-peptid(IU/ml)	3,2744	1,04239	2,0070	,57120	.002
HbA1c(mg/dl)	8,0362	1,93599	7,8179	2,63056	.766
HOMA	7,6231	7,72664	2,1386	,50904	.012

Mevcut bulgulara göre Grup 1 ve Grup 2 arasında DT, HDL-K , C peptid ve HOMA değeri açısından anlamlı bir fark bulunurken($p<0,05$) diğer parametreler açısından anlamlı fark bulunamamıştır($p>0,05$). Grup 1’de deselerasyon zamanı için (DT) ortalama süre 274 ms iken grup 2’de bu süre 211 ms olarak hesaplanmıştır ($p=0,04$).

Diğer taraftan Grup 1 ve Grup 2’den toplam 29 hastada (19’u Grup’den-%73; 10’u Grup 2’den-%71 olmak üzere $p=0,91$) ekokardiyografi sonucunda diyastolik disfonksiyon varlığı gösterilirken diğer 11 kişide ise diyastolik disfonksiyon gözlenmemiştir.

Diyastolik disfonksiyon gösteren toplam 29 hastaya 8 hafta süre ile Rosiglitazone 4 mg tb 1x1 tedavisi başlanmış olup bu süre sonunda ekokardiyogram ve kan değerleri tekrarlanmıştır. Tedavi sonrasında 6 hastada diyastolik disfonksiyon tekrar gözlenmemiş olup bu durumun düzeldiği saptanmıştır. 23 hastada ise diyastolik disfonksiyonda düzelme olmamıştır($p=0,01$). Yine tedavi öncesi 29 hastanın 19’unda insülin direnci saptanırken tedavi sonrası bu değer 11’e düşmüş olup toplam 8 hastada insülin direncinin düzeldiği gözlenmiştir($p=0,009$). Benzer şekilde tedavi süresi sonrasında glukoz, HbA1c, insülin, E/A ve IVRT değerlerinde istatistiki olarak anlamlı değişiklikler gözlemlenmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası değerler *Tablo 3* de sunulmuştur.

Tablo-3: Diyastolik disfonksiyon saptanan 29 hastanın Rosiglitazone tedavisi öncesi ve sonrası değerlerinin karşılaştırılması

Parametre	Tedavi öncesi değer		Tedavi sonrası değer		P değeri
	Mean	SD	Mean	SD	
HbA1c	7,7784	2,46116	6,7705	2,14791	.044
Kolesterol	192.5789	43.82328	182.9474	30.85535	.279
Glukoz	173.6552	58.68577	128.0000	33.89480	.000
IVRT	129.6552	31.87955	108.3448	16.50817	.001
DT	269.7931	63.64038	250.8966	58.37401	.127
LVSSÇ	2,7923	,33779	2,7846	,34119	.337
LVDSÇ	6,1776	8,62873	4,6103	,34677	.331
EF	67.7586	4.64185	67.2759	5.01353	.510
E	2,2762	8,79502	,6997	,18799	.344
A	,8769	,19287	,8679	,19158	.785
E/A	,7345	,09826	,8221	,23448	.043
LDL-K	120.5882	35.84177	115.1765	28.90769	.484
HDL-K	42.5263	10.04085	46.2105	21.03061	.499
VLDL-K	42.8750	49.27051	26.5000	12.74886	.184
Trigliserid	159.1579	103.18498	131.6316	63.07157	.187
ALT	22.7895	19.07465	19.6316	5.74660	.390
AST	23.8947	11.18478	21.3158	7.10284	.197
İnsülin	11,7452	8,52710	7,7690	4,70661	.018
C peptid	2,5740	1,31807	1,9380	1,01105	.144
HOMA	5,3397	5,39330	2,5448	1,94433	.007

TARTIŞMA

Metabolik Sendrom'u bir buzdağı olarak kabul edersek diyabet sadece yüzeyde görünen kısmını temsil etmektedir. Kardiyovasküler riskler diyabete ait klinik bulguların ortaya çıkışından çok daha önce artmaya başlar. Mortalite ve morbidite yükselen plazma glukoz düzeyleri ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Yapılan çalışmalarda, temeldeki patolojinin insülin direnci olduğu ve bunun da genetik ve çevresel faktörlerce belirlendiği ortaya konulmuştur(4,5). Genetik faktörler bireylerin yatkınlığını belirlerken obezite, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi faktörler de klinik bulguları şekillendirmektedir. İnsülin direncinin en temel yıkıcı etkilerinin kardiyovasküler sistem üzerine olması; daha önceleri üzerinde çok fazla durulmamış ancak araştırmalar sonucunda aktif endokrin bir organ gibi görev yaptığı anlaşılan endotel dokusunun fonksiyonlarının incelenmesi ile anlaşılmıştır(14). İnsülin direnci endotel üzerine toksik etki göstererek fonksiyonlarını bozmakta ve kardiyovasküler hastalıklara yatkınlık yaratmaktadır (hipertansiyon, SVH, MI vb). İnsülin direnci sendromunun tüm bileşenleri, endotel üzerinde oksidatif hasar yaparak NO gibi endotelden salınıp vazodilatasyona yol açan bir maddeyi azaltıp, vazokonstrüktör bir

madde olan Endotelin-1'in açığa çıkmasına ve iskemik doku hasarının oluşmasına neden olmaktadır(15).

İnsülin direnci ve artmış oksidatif hasardan tüm dokular gibi kalp de etkilenmektedir. İnsülin direncine sahip bireylerin en önemli ölüm sebeplerinden biri de miyokard infarktüsü ve bununla ilişkili olarak kalp yetmezliğidir. Çalışmalar derinleştirildiğinde görülmüştür ki diyabetik hastalarda erken dönemde bile iskemik kalp hastalığı olmadan da “diyabetik kardiyomiyopati” olarak tanımlanan kalp yetmezliği tipi gelişebilmektedir(10). Bunu açıklamak için birçok teori ortaya atılmış ve çalışmalar yapılmıştır. İskemik miyokard ve vasküler endotelyal hasarın yanı sıra kronik hiperglisemi ile beraber hiperlipideminin de çeşitli mekanizmalarla miyokard dokusunda enerji metabolizmasını bozarak ultrastruktürel ve transkripsiyonel değişikliklere yol açtığına dair kanıtlar mevcuttur(111,113). Miyokard dokusunda insülin direncinin varlığı konusunda çelişkili görüşler olmakla birlikte, özellikle iskemi zeminindeki diyabetik hastalarda enerji substratı olarak serbest yağ asidinin yerine glukoz kullanımının ön plana geçtiği bilinmektedir(111,112). Hiperglisemi varlığında myokard dokusunda görülen bu değişikliğin miyosit canlılığının devamı için gerekli transmembran Na/K kanallarının çalışması ile olduğu düşünülmektedir. Öte yandan bu mekanizmanın uzun vadede miyokardın yapısını ve fonksiyonlarını bozabileceği düşünülmektedir.

Diyabetik kardiyomiyopatinin erken teşhisi, sistolik fonksiyonların takibinden çok diyastolik fonksiyonların takibi ile olmaktadır; çünkü diyastolik disfonksiyon sistolik disfonksiyondan daha önce oluşmakta ve daha sık gözükmektedir. Tip 1 diyabetik genç hastaların yapılan ekokardiyogramlarında erken dönemde diyastolik disfonksiyon tespit edilmiş olup bu durumun miyokard dokusunda enerji metabolizması bozukluğunu (enerji açlığı) gösteren bir kanıt olduğu ileri sürülmüştür (10). Gerçekten de kalpte meydana gelen yapısal ve fonksiyonel hasar kendini ilk olarak diyastolik fonksiyon bozukluğu ile belli etmektedir.

Biz de, bu çalışmamızda yeni diyabet tanısı almış ve daha öncesinde de klinik ve laboratuvar tetkikleri ile herhangi bir kardiyak hastalık tespit edilmemiş 40 hastayı inceledik. Hastalarımızdan insülin direnci saptananlarla (grup 1, n=26) saptanmayanlar (grup 2, n=14) arasında deselerasyon zamanı ve HDL-K parametreleri arasında istatistikî anlamlı fark çıktı. Deselerasyon zamanı sol ventrikülün pasif dolum fazına

işaret eder ve miyokardial kompliyans ile yakından ilişkidir. Diyastolik fonksiyonun bozulduğu durumlarda DT değerleri uzamaktadır. Diğer taraftan insülin rezistansının olduğu grupta diyastolik fonksiyonların anlamlı derecede daha bozuk olması yukarıda tartışılan olası mekanizmaların doğruluğunu teyit eder niteliktedir(grup 1 ort dt:274 ms, grup 2 ort dt: 211 ms, $p=0,04$). Literatürde diyabetin diyastolik fonksiyonu bozulduğuna ilişkin çok sayıda çalışma yer almaktadır(43). Bununla birlikte, yüksek glukoz değerleri yanısıra insülin direnci ve beraberindeki mekanizmalar da patogeneizde etkili gibi gözükmemektedir.

HDL-K değerleri açısından incelendiğinde insülin direnci bulunan grupta HDL-K değerlerinin istatistiksel olarak düşük olduğu saptandı. Literatüre bakıldığında; metabolik sendromu olan bireylerde lipid anomalileri olabildiği ve bunun artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğuna dair çok sayıda çalışma yer almaktadır (140). Özellikle yüksek trigliserid, LDL-K ve düşük HDL kolesterol değerlerinin herbiri bağımsız risk faktörleri olarak değerlendirilmektedir. Dahası, yüksek TG/HDL-K oranlarının insülin direncinin bir göstergesi olarak kullanılabileceğini ileri süren çalışmalar da vardır(141). Dolayısı ile grup 1 de düşük HDL-K değerlerini saptanması öngörülen risk faktörleri ile ilişkili olabilir.

Diğer taraftan 40 kişilik hasta grubu içinden diyastolik disfonksiyonu olan 29 hastaya 4 mg/gün Rosiglitazone 8 hafta süreyle günde tek doz olarak verildiğinde gerek insülin direncinde($P=0,09$) gerekse diyastolik disfonksiyonda($P=0,01$) istatistiki anlamlı düzelme olduğu görüldü. Rosiglitazone kullanımıyla insülin direncinin azalması beklenen bir bulgudur; çünkü teorik olarak nükleer PPAR γ reseptörüne etki ederek insülin direncini kırmak suretiyle plazma glukozunu düşürdüğü belirtilmektedir. Bulgularımız bu bilgiyi doğrular niteliktedir. Diğer taraftan insülin direncinin düşmesiyle birlikte 8 hafta gibi kısa bir sürede diyastolik fonksiyonlarda düzelme görülmesi miyokard dokusunun da etkilendiğini göstermektedir.

Literatüre bakıldığında PPAR γ agonisteri ile diyastolik disfonksiyon arasındaki ilişkiyi değerlendiren sadece birkaç çalışma bulunmaktadır; Yonsei Üniversitesi'nden Kim SK ve ark tarafından yapılan bir prelinik çalışmada; 10 hafta süreyle Pioglitazone verilen sıçanlarda diyastolik fonksiyonda belirgin düzelme olduğu saptanmış olup bu sonucun; miyokard dokusu içinde meydana gelen yağ asidi

metabolizması değişikliklerine ya da hiperglisemi/hiperlipideminin kontrol edilmesine bağlı olabileceği savunulmuştur(137).

Benzer şekilde Kagawa Tıp Üniversitesi'nden Tsuji T ve ark.nın yapmış oldukları bir prelinik çalışmada; 5 hafta süre ile Pioglitazone kullanımının prediyabetik sıçanlarda diyastolik fonksiyonu düzelttiği görölmüştür. Bu etkinin miyokard dokusunda kollagen birikimine bağlı olabileceği şeklinde yorum yapılmıştır (138).

Son olarak 2004 Nisan tarihli bir çalışmada Tsukuba Üniversitesi'nden T Ogata ve ark. deoksikortikosteron kullanılarak hipertansif yapılan sıçanlara PPAR agonisterinin verilmesiyle miyokard fibrozunun ve diyastolik disfonksiyonun kısmen düzelebileceğini göstermişler ve bunun inflamatuvar yanıtın baskılanması ile ilişkili olabileceğini savunmuşlardır(139).

Bizim çalışmamızın sonuçları da daha önce yapılan prelinik hayvan deneyi çalışmalarıyla uyum göstermektedir. Literatürde bu konuda yapılmış klinik çalışmaya rastlayamadık. Bu sebeple çalışmamız, Rosiglitazone'un diyabetik hastalarda diyastolik disfonksiyonu düzelttiğini gösteren ilk klinik çalışma gibi gözükmektedir. Rosiglitazone kullanımının insülin direncini azaltarak kan glukozunu düşürme dışında miyokard enerji metabolizması, olası miyokardiyal insülin direnci, endotel disfonksiyonu, iskemik miyokard hasarı gibi patolojiler üzerine olumlu etkiler göstermesi muhtemeldir. Bununla birlikte asıl mekanizmanın nasıl işlediğini anlamak için daha ayrıntılı prelinik ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

- 1-) Diyabetik hastalarda diyastolik disfonksiyon insülin direncinin artmasına paralel olarak ağırlaşmaktadır.
- 2-) Diyastolik disfonksiyonu bulunan diyabetik hastalara Rosiglitazone verildiğinde, plazma glukoz ve insülin rezistansı değerlerinde anlamlı düzelme olmakta, ayrıca diyastolik disfonksiyonda da istatistiki anlamlı iyileşmeler görülmektedir.

Dolayısı ile diyabet tedavisinde Rosiglitazone kullanımı sayesinde kan glukozu kontrolünün yanısıra, aşıkardiyak semptomlar ortaya çıkmadan kardiyovasküler korunmanın da sağlanabileceğini düşününmekteyiz.

ÖZET

Çalışmamızda metabolik sendromu ve yeni tanı almış diyabeti olan 40 hastayı inceledik. Çalışmaya özellikle metabolik sendromu olan hastaların seçilmesi, bu hasta grubunda insülin direncini araştırmak ve bunun olası kardiyovasküler etkilerini ortaya çıkarmak amacına yönelikti.

Tüm hastaların bazal kan glukozu, lipid profili, AST, ALT, mikroalbüminüri, insülin, C peptid gibi biyokimya değerleri incelenip HOMA-IR tekniği ile insülin direnci hesaplandı. Daha sonra ekokardiyogramları yapılarak başta diyastolik disfonksiyon olmak üzere tüm parameteleri değerlendirildi. 40 hastanın 26'sında insülin direnci saptanırken(Grup1 %65) 14'ünde(Grup2 %35) insülin direnci saptanmadı. Bu hastaların başlangıç ekokardiyogramları karşılaştırıldığında Grup 1'de diyastolik disfonksiyon bulguları diğer gruba oranla istatistiki olarak daha belirgin bulundu($P=0,004$). Bu bulgu bize insülin direncinin diyastolik fonksiyonları olumsuz yönde etkilediğini düşündürdü.

Diğer taraftan diyastolik disfonksiyon tespit edilen toplam 29 hastaya, 8 hafta süre ile günde 4 mg Rosiglitazone verildi. Sonrasında kan değerleri ve ekokardiyogramları tekrar edildi. 6 hastada diyastolik fonksiyonlarda düzelme görüldü ($p=0,01$). Yine tedavi öncesinde 29 hastanın 19'unda insülin direnci saptanırken, tedavi sonrasında bu değer 11'e düştü ve toplam 8 hastada insülin direncinin düzeldiği

gözlendi($p=0,009$). Tedavi sonrasında gerek insülin direncinde gerekse diyastolik fonksiyonlarda anlamlı düzelmeler izlendi.

Sonuç olarak; İnsülin direnci olan grupta diyastolik disfonksiyon daha ağır seyretmekte olup Rosiglitazone kullanımı ile gerek diyastolik disfonksiyonda gerekse insülin rezistansında düzelme gözlenmektedir. Diyabet tedavisinde özellikle erken dönemde bu tür antidiyabetik ajanların kullanımı, plazma glukozunu düşürmenin ötesinde kardiyovasküler sistem üzerine koruyucu etki göstermesi bakımından önemli gözükmektedir.

SUMMARY

In our study, we recruited 40 patients who have metabolic syndrome and new onset diabetes. Our purpose for choosing patients who have metabolic syndrome is to investigate the insulin resistance(IR) and its possible related cardiovascular effects.

After all patients' biochemical parameters including plazma glucose levels, lipid panels, ALT, AST, insulin, C peptide, microalbuminuria levels were assessed and insulin resistance calculated by using the HOMA-IR formula, echocardiography was performed in order to evaluate the cardiac parameters especially the diastolic functions. While insulin resistance was found in 26 patients(group 1 %65), the rest 14 (group 2 %35) had no IR. When we compared the two groups' echocardiographic findings, there was a significant statistical difference in terms of diastolic dysfunction indicating that Group 1 has more severe diastolic dysfunction than Group 2($p=0,004$). This finding led us to think that insulin resistance might aggravate diastolic dysfunctions in a diabetic patient.

29 patients whom assessed to have diastolic dysfunction were treated with Rosiglitazone PO 4 mg/day for 8 weeks. After checking the blood values for biochemical parameters and performing second echocardiography, we found that there was normalization of diastolic functions in 6 patients($p=0,01$). Furthermore the number of patients who had insulin resistance decreased from 19 to 11 which was statistically significant($p=0,009$).

In conclusion; Diastolic dysfunction is an abnormality which is more severe in diabetic patients who have insulin resistance. Administration of Rosiglitazone not only decreases the insulin resistance but ameliorates the diastolic dysfunction as well. It seems important to us that if we administer such oral antidiabetic drugs to diabetic patients particularly in the early stages of the disease, we may be able to prevent some of the devastating cardiovascular effects beyond lowering the plazma glucose.

KAYNAKLAR

1. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risc factors, and 12 year cardiovascular mortality for men screened in the Multipl Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Diabetes Care* 1993;16:434-444
2. Garcia MJ, McNamara PM, Gorden T, et al. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen-year follow-up study. *Diabetes*. 1974;23:105-111.
3. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type-2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* . 1998;339:229-234
4. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 1991;14:173-942
5. Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol*. 2002;156:1070-1077.
6. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001; 24:683-689.
7. Donahue RP, Orchard TG,. Diabetes mellitus and macrovascular complications; An epidemiological perspective. *Diabetes Care* 1992;15:1141-1155.

8. Day C: Thiazolidinediones: a new class of antidiabetic drugs. *Diabet Med* 1999; 16:179-192.
9. Schoonjans K, Auwerx J: Thiazolidinediones: an update. *Lancet* 2000; 355:1008-1010.
10. Raev DC: Which left ventricular function is impaired earlier in the evolution of diabetic cardiomyopathy? An echocardiographic study of young type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 1994; 17: 633-639.
11. Neşe Özbey, Yusuf Orhan. Diabetes Mellitus. 2003; 69-70.
12. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 1001; 24:683-689.
13. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002;288:2709-2716.
14. Dzau VJ, Gibbons GH, Mann M, et al. Future horizons in cardiovascular molecular therapeutics. *Am J Cardiol*. 1997;80:33I-39I.
15. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest*. 1996;97:2601-2610.
16. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-2497.
17. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, et al. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med*. 2003;163:427-436.
18. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002;287:356-359.
19. Hayashi T, Boyko EJ, Leonetti DL, et al. Visceral adiposity and the risk of impaired glucose tolerance: a prospective study among Japanese Americans. *Diabetes Care*. 2003; 26:650-655.
20. Tracy RP. Is visceral adiposity the "enemy within"? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:881-883.

21. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes*. 2003;52:1210-1214.
22. Xu H, Uysal KT, Becherer JD, Arner P, Hotamisligil GS. Altered tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) processing in adipocytes and increased expression of transmembrane TNF-alpha in obesity. *Diabetes*. 2002;51:1876-1883.
23. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care*. 2003; 26:2442-2450.
24. Ito H, Nakasuga K, Ohshima A, et al. Detection of cardiovascular risk factors by indices of obesity obtained from anthropometry and dual-energy x-ray absorptiometry in Japanese individuals. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27:232-237.
25. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 1999;83:25F-29F.
26. Lamarche B, Tchernof A, Mauriege P, et al. Fasting insulin and apolipoprotein B levels and low-density lipoprotein particle size as risk factors for ischemic heart disease. *JAMA*. 1998; 279:1955-1961.
27. Kendall DM, Harmel AP. The metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease: understanding the role of insulin resistance. *Am J Managed Care*. 8(20 Suppl):S635-S653.
28. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest*. 2000;106:453-458.
29. Reaven GM. Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2399-2403.
30. Raji A, Seely EW, Bekins SA, Williams GH, Simonson DC. Rosiglitazone improves insulin sensitivity and lowers blood pressure in hypertensive patients. *Diabetes Care*. 2003; 26:172-178.
31. Fullert S, Schneider F, Haak E, et al. Effects of pioglitazone in nondiabetic patients with arterial hypertension: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:5503-5506.
32. Vijan S, Hayward RA. Treatment of hypertension in type 2 diabetes mellitus: blood pressure goals, choice of agents, and setting priorities in diabetes care. *Ann Intern Med*. 2003;138:593-602.

33. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia*. 1991;34:416-422.
34. Meigs JB, Nathan DM, Wilson PW, Cupples LA, Singer DE. Metabolic risk factors worsen continuously across the spectrum of nondiabetic glucose tolerance: the Framingham Offspring Study. *Ann Intern Med*. 1998;128:524-533.
35. Khaw KT, Wareham N, Luben R, et al. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European prospective investigation of cancer and nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ*. 2001;322:15-32218.
36. Michael Khan BSc, MBBS, MRCP, PhD, Stella Pelengaris BSc, PhD. Lipids and Diabetes, *Current Medical literature* 2004; 1-5.
37. Kawate R, Yamakido M, Nishimoto Y, et al. Diabetes Mellitus and its vascular complications in Japanese migrants on the island of Hawaii. *Diabetes Care* 1979;2:161-170
38. Head J, Fuller JH. International variations in mortality among diabetic patients: the WHO Multinational Study of Vascular Disease of Diabetics. *Diabetologia* 1990;33:447-481
39. Granger CB, Califf RM, Young S, et al. Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents: The Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:920-925
40. Barzilay JI, Kronmal RA, Bittner V, et al. Coronary artery disease and coronary artery bypass grafting in diabetic patients aged > 65 years. *Am J Cardiol* 1994;74:334-339
41. Davis M, Bland J, Hangartner J, et al. Factors influencing the presence or absence of acute coronary artery thrombi in sudden ischemic death. *Eur Heart J* 1989;10:203-208
42. Silva JA, Escobar A, Collins TJ, et al. Unstable Angina. A comparison between diabetic and non diabetic patients. *Circulation* 1995;92:1731-1736
43. Nicolino A, Longobardi G, Furgi G, Rossi M, Zoccolillo N, Ferrara N, Rengo F: Left ventricular diastolic filling in diabetes mellitus with and without hypertension. *Am J Hypertens* 8:382-389, 1995
44. Folsom AR, Eckfeldt JH, Weitzman S, et al. Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. Relation of carotid artery wall thickness in diabetes mellitus, fasting glucose and insulin, body size and physical activity. *Stroke* 1994;25:66-73

45. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1992;23:1752-1760
46. Cooper ME. Pathogenesis, prevention and treatment of diabetic nephropathy. *Lancet* 1998; 352:213-219
47. Chavers BM, Bilous RW, Ellis EN, et al. Glomerular lesions and urinary albumin excretion in type 1 diabetes without overt proteinuria. *N Engl J Med* 1989;320:966-970
48. Ismail N, Becker B, Strzelczyk P, Ritz E. Renal disease and hypertension in non-insulin dependant diabetes mellitus. *Kidney Int* 1999;55:1-28
49. Lebovitz HE, Wiegman TB, Cnaan A, et al. Renal protective effects of enalapril in hypertensive NIDDM: Role of baseline albuminuria. *Kidney Int* 1994;45:S150-155
50. Kannel W, McGee D. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham Study. *Diabetes Care* 1979;2:120-126
51. Donahue RP, Orchard TG,. Diabetes mellitus and macrovascular complications; An epidemiological perspective. *Diabetes Care* 1992;15:1141-1155
52. Jarrett RJ, McCarthy P, Keen H. The Bedford Study; Tenyear mortality rates in newly diagnosed diabetics, borderline diabetics and normoglycemic controls and the risk indices for coronary heart disease in borderline diabetics. *Diabetologia* 1982;22:79-84
53. Barrett-Connor E, Cohn B, Wingard D, Edelstein SL. Why is diabetes mellitus a strong risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study. *JAMA* 1991;256:627-631
54. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977-986
55. American Diabetes Association. Consensus Statement: Role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1993;16:72-78
56. Yamasaki Y, Kawamori R, Matsushima H, et al. Asymptomatic hyperglycemia is associated with increased intimal plus medial thickness of the carotid artery. *Diabetologia* 1995;38:585-591

57. Crub JD, Rodriguez BL, Burchfiel Cm et al. Sudden Death, impaired glucose tolerance and diabetes in Japanese American men. *Circulation* 1995;91:2591-2595
58. Bucala R, Mitchell R, Arnold K, et al. Identification of the major site of apolipoprotein B modification by advanced glycosylation end products blocking uptake by the low density lipoprotein receptor. *J Biol Chem* 1995;270:10828-10832
59. Bucala R, Makita Z, Vega G, et al. Modification of low density lipoprotein by advanced glycosylation end products contributes to the dyslipidemia of renal diabetes and renal insufficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:9441-9445
60. Lyons TJ. Glycation and oxidation: A role in the pathogenesis of atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1993; 71:26B-31B.
61. Sobenin IA, Tertov VV, Koschinsky T, et al. Modified low density lipoprotein from diabetic patients causes cholesterol accumulation in human intimal aortic cells. *Atherosclerosis* 1993;100:41-54
62. Fiengold KR, Grunfeld C, Pang M, et al. LDL subclass phenotype and triglyceride metabolism in noninsulin dependent diabetes. *Arterioscler Trom* 1992;12:1496-1502
63. Austin MA, Mykkanen L, Kuusisto J, et al. Prospective study of small LDLs as a risk factor for non-insulin dependent diabetes mellitus in elderly men and women. *Circulation* 1995;92:1770-1778
64. Howard BV, Abbott WF, Beltz WF, et al. The effect of non-insulin dependent diabetes on very low density lipoprotein and low density lipoprotein metabolism in men. *Metabolism* 1987;36:870-877
65. West KM, Ahuja MMS, Bennett PH, et al. The role of circulation glucose and triglyceride concentration and their interaction with other "risk factors" as determinants of arterial disease in nine diabetic population samples from the WHO multinational study. *Diabetes Care* 1983;6:361-369
66. Ginsberg HN, Diabetic dyslipidemia: Basic mechanisms underlying the common hypertriglyceridemia and low HDL cholesterol levels. *Diabetes* 1996; 45(suppl):27S-30S.
67. Enrique Caballero MD, Howard R. Horn MD. Diabetes and macrovascular disease: risk factor management, *CME activity*, www.medscape.com.
68. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977-986

69. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28:103-117
70. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352:837-853
71. Kannel WB, McGee DL: Diabetes and cardiovascular disease risk factors: the Framingham Study. *Circulation* 1979; 59:8-13
72. Rubin RJ, Altman WM, Mendelson DN: Health care expenditures for people with diabetes mellitus, 1992. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:809A-809F
73. Donnelly R, Emslie-Smith AM, Gardner ID, et al: Vascular complications of diabetes. *BMJ* 2000; 320:1062-1066
74. Day C: Thiazolidinediones: a new class of antidiabetic drugs. *Diabet Med* 1999; 16:179-192
75. Schoonjans K, Auwerx J: Thiazolidinediones: an update. *Lancet* 2000; 355:1008-1010
76. DeFronzo R: Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1999; 131:281-303
77. Defronzo R: Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus (Letter). *Ann Intern Med* 2000; 133:73-74
78. Kumar S, Boulton AJM, Beck-Nielsen H, et al: Troglitazone, an insulin action enhancer, improves metabolic control in NIDDM patients. *Diabetologia* 1996; 39:701-709
79. Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR, et al: Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1998; 338:867-872
80. Maggs DG, Buchanan TA, Burant CF, et al: Metabolic effects of troglitazone monotherapy in type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1998; 128:176-185
81. Ogihara T, Rakugi H, Ikegami H, et al: Enhancement of insulin sensitivity by troglitazone lowers blood pressure in diabetic hypertensives. *Am J Hypertens* 1995; 8:316-320

82. Ghazzi MN, Perez JE, Antonucci TK, et al: Cardiac and glycemic benefits of troglitazone treatment in NIDDM. the Troglitazone Study Group. *Diabetes* 1997; 46:433-439
83. Claudi T, Starkie M, Frith L, et al: Troglitazone improves cardiovascular risk profile compared with glibenclamide. *Diabet Med* 1997; 14(suppl 4):530
84. Imano E, Kanda T, Nakatani Y, et al: Effect of troglitazone on microalbuminuria in patients with incipient diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1998; 21:2135-2139
85. Minamikawa J, Tanaka S, Yamauchi M, et al: Potent inhibitory effect of troglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1818-1820
86. Tagaki T, Yoshida JK, Akasaka T, et al: Troglitazone reduces intimal hyperplasia after coronary stent implantation in patients with type 2 diabetes mellitus: a serial intravascular ultrasound study (Abstract 886-2). *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:100A
87. Fujishima S, Ohya Y, Nakamura Y, et al: Troglitazone, an insulin sensitizer, increases forearm blood flow in humans. *Am J Hypertens* 1998; 11:1134-1137
88. Tack CJJ, Ong MKE, Lutterman JA, et al: Insulin induced vasodilatation and endothelial function in obesity/insulin resistance. effects of troglitazone. *Diabetologia* 1998; 41:569-576
89. Sironi AM, Vichi S, Gastaldelli A, et al: Effects of troglitazone on insulin action and cardiovascular risk factors in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62:194-202
90. Kubo K: Effects of troglitazone on coagulation-fibrinolysis abnormalities in patients with type II diabetes mellitus. *Curr Ther Res Clin Exp* 1998; 59:537-544
91. Kelly IE, Han TS, Walsh K, et al: Effects of a thiazolidinedione compound on body fat and fat distribution of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22:288-293
92. Mori Y, Murakawa Y, Okada K, et al: Effect of troglitazone on body fat distribution in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22:908-912
93. Brunzell JD, Hokanson JE: Dyslipidemia of central obesity and insulin resistance. *Diabetes Care* 1999; 22(suppl 3):C10-C13
94. Cavaghan MK, Ehrmann DA, Byrne MN, et al: Treatment with the oral antidiabetic agent troglitazone improves β -cell responses to glucose in subjects with impaired glucose tolerance. *J Clin Invest* 1997; 100:530-537

95. Dubois M, Pattou F, Kerr-Conte J, et al: Expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) in normal human pancreatic islet cells. *Diabetologia* 2000; 43:1165-1169
96. Okazaki R, Miura M, Toriumi M, et al: Short-term treatment with troglitazone decreases bone turnover in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol J* 1999; 46:795-801
97. Dunaif A, Scott D, Finegood D, et al: The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3299-3306
98. Izumino K, Sakamaki H, Ishibashi M, et al: Troglitazone ameliorates insulin resistance in patients with Werner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2391-2395
99. Brockman JA, Gupta RA, Dubois RN: Activation of PPARgamma leads to inhibition of anchorage-independent growth of human colorectal cancer cells. *Gastroenterology* 1998; 115:1049-1055
100. Demetri GD, Fletcher CD, Mueller E, et al: Induction of solid tumor differentiation by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligand troglitazone in patients with liposarcoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:3951-3956
101. Avandia (rosiglitazone) [package insert]. Philadelphia, Pa, SmithKline Beecham Co, 1999
102. Rezulin (troglitazone) [package insert]. Morris Plains, NJ, Parke-Davis, Division of Warner Lambert Co, 1999
103. Gorson DM: Significant weight gain with Rezulin therapy. *Arch Intern Med* 1999; 159:99
104. Owens DR. Repaglinide-prandial glucose regulator: A new class of oral antidiabetic drugs. *Diabetes Med* 1998;15(suppl 4):S28-S36
105. Metformin for non insulin dependent diabetes mellitus. *Med Lett Drugs Ther* 1995;37(948):41-42
106. Garcia MJ, McNamara PM, Gorden T, et al. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen-year follow-up study. *Diabetes*. 1974;23:105-111.
107. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the Strong Heart study . *Circulation*. 2000;101:2271-2276.

108. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type-2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* . 1998;339:229-234.
109. Jaffee AS, Spadaro JJ, Schectman K, et al. Increased congestive heart failure after myocardial infarction of modest extent in patients with diabetes mellitus. *Am Heart J* . 1984;108:31-35.
110. O'Connor CM, Hathaway WR, Bates ER, et al. Clinical characteristics and long-term outcome in patients in whom congestive heart failure develops after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: development of a predictive model. *Am Heart J* . 1997;133:663-673.
111. Taegtmeyer H. Energy metabolism of the heart: from basic concepts to clinical applications. *Curr Probl Cardiol* . 1994;19:62-101.
112. Weiss RG, Chacko V, Glickson J, et al. Comparative ¹³C and ³¹P NMR assessment of altered metabolism during graded reductions in coronary flow in intact rat hearts. *Proc Natl Acad Sci U S A* . 1989;86:6426-6430.
113. Apstein CS, Gravino FN, Haudenschild CC. Determinants of a protective effect of glucose and insulin on the ischemic myocardium. Effects on contractile function, diastolic compliance, metabolism and ultrastructure during ischemia and reperfusion. *Circ Res* . 1983;52(5):515-526.
114. Tian R, Abel ED. Responses of GLUT4-deficient hearts to ischemia underscores the importance of glycolysis. *Circulation*. 2001;103:2961-2966.
115. Voipio-Pulkki L-M, Nuutila P, Knuuti MJ, et al. Heart and skeletal muscle glucose disposal in type 2 diabetic patients as determined by positron emission tomography. *J Nucl Med*. 1993;34:2064-2067.
116. Swan J, Anker S, Walton C, et al. Insulin resistance in chronic heart failure: relation to severity and etiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol* . 1997;30:527-532
117. Eschwege E, Richard JL, Thibault N, et al. Coronary heart disease mortality in relation with diabetes, blood glucose and plasma insulin levels. The Paris Prospective Study, 10 years later. *Horm Metab Res Suppl* . 1985;15:41-46
118. Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Mechanisms of disease: regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* . 1990;323:27-36
119. Ting HH, Timimi FK, Boles KS, et al. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilatation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1996;97:22-28.

120. Singh R, Barden A, Mori T, et al. Advanced glycation end products: a review. *Diabetologia*. 2001;44:129-146.
121. Frustaci A, Kajstura J, Chimenti C, et al. Myocardial cell death in human diabetes. *Circ Res*. 2000;87:1123-1132.
122. Wells L, Vosseller K, Hart GW. Glycosylation of nucleocytoplasmic proteins: signal transduction and O-GlcNAc. *Science*. 2001;291:2376-2378.
123. Factor SM, Bhan R, Minase T, et al. Hypertensive-diabetic cardiomyopathy in the rat: an experimental model of human disease. *Am J Pathol*. 1981;102:219-228.
124. Zhou Y, Grayburn P, Karim A, et al. Lipotoxic heart disease in obese rats: implications for human obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97:1794-1789.
125. Apstein CS, Morgan JP. Cellular mechanisms underlying left ventricular diastolic dysfunction. In: Gaasch WH, LeWinter MM, eds. *Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Heart Failure*. Philadelphia, Pa: Lea & Febiger; 1994: 3–24
126. Ingwall JS. Energetics of the normal and failing human heart: focus on the creatine kinase reaction. *Adv Org Biol*. 1998; 4: 117–141.
127. Kostin S, Hein S, Arnon E, et al. The cytoskeleton and related proteins in the human failure heart. *Heart Failure Rev*. 2000; 5: 271–280.
128. Cazolla O, Freiburg A, Helmes M, et al. Differential expression of cardiac titin isoforms and modulation of cellular stiffness. *Circ Res*. 2000; 86: 59–67.
129. Tagawa H, Wang N, Narishige T, et al. Cytoskeletal mechanics in pressure overload cardiac hypertrophy. *Circ Res*. 1997; 80: 281–289.
130. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium: fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation*. 1991; 83: 1849–1865.
131. alil JE, Doering CW, Janicki JS, et al. Fibrillar collagen and myocardial stiffness in the intact hypertrophied rat left ventricle. *Circ Res*. 1989; 64: 1041–1050.
132. Spinale FS, Coker ML, Bond BR, et al. Myocardial matrix degradation and metalloproteinase activation in the failing heart: a potential therapeutic target. *Cardiovasc Res*. 2000; 46: 225–238.

- 133.Brutsaert DL, Franssen P, Andries LJ, et al. Cardiac endothelium and myocardial function. *Cardiovasc Res*. 1998; 38: 281–290.
- 134.Paulus WJ. Beneficial effects of nitric oxide on cardiac diastolic function: "the flip side of the coin." *Heart Failure Rev*. 2000; 5: 337–344.
- 135.Masuyama T, Kodama K, Nakatani S, et al. Effects of changes in coronary stenosis on left ventricular diastolic filling assessed with pulsed wave doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11:744-751
- 136.Howard Leong MD, Stuart Hutchison MD. Diastolic dysfunction. *Cardiology Rounds*.2000; 5: 1,7
- 137.Kim SK, Zhao ZS et al. Left-ventricular diastolic dysfunction may be prevented by chronic treatment with PPAR-alpha or -gamma agonists in a type 2 diabetic animal model: *Diabetes Metab Res Rev* 2003;Nov-Dec;19(6):487-93
- 138.Tsuji T, Mizushige K, et al. Pioglitazone improves left ventricular diastolic function and decreases collagen accumulation in prediabetic stage of a type II diabetic rat. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001 Dec;38(6):868-74
- 139.T Ogata, T Miyauchi et al. Myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats is ameliorated by the peroxisome proliferator-activated receptor-alpha activator fenofibrate, partly by suppressing inflammatory responses associated with the nuclear factor-kappa-B pathway. *J Am Coll Cardiol*, April 21, 2004; 43(8): 1481-8.
- 140.Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A, Huang Y. HDL cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk. The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis* 1996;124:S11-S20.
- 141.McLaughlin T; Abbasi F et al. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med* 2003 Nov 18;139(10):802-9