

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSI OLAN PREDİYABETİK  
BİREYLERİN SOL ATRİYUM FONKSİYONLARININ 3 BOYUTLU  
EKOKARDİYOGRAFI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ VE NT-proANP  
DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ferhat EYYÜPKOCA  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Jülide YAĞMUR**

**MALATYA – 2012**

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSI OLAN PREDİYABETİK  
BİREYLERİN SOL ATRİYUM FONKSİYONLARININ 3 BOYUTLU  
EKOKARDİYOGRAFI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ VE NT-proANP  
DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ferhat EYYÜPKOCA  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Jülide YAĞMUR**

**MALATYA – 2012**

## İÇİNDEKİLER

<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	4
<b>2.1. Diabetes Mellitus'un Tanımı</b> .....	4
2.1.1. <i>Diabetes Mellitus'un Patogenezi ve Evreleri</i> .....	4
2.1.2. <i>Diabetes Mellitus ve Oral Glukoz Tolerans Testi</i> .....	6
2.1.3. <i>Diabetes Mellitus'un Tanı Kriterleri</i> .....	6
2.1.4. <i>Oral Glukoz Tolerans Testi</i> .....	7
2.1.4.1. OGTT Endikasyonları.....	7
2.1.4.2. OGTT Hazırlık Aşamaları .....	7
2.1.4.3. OGTT Prosedürü ve Sonuçların Yorumu .....	8
<b>2.2. Prediyabet</b> .....	8
2.2.1. <i>Prediyabetin Tanımı</i> .....	8
2.2.2. <i>Prediyabetin Prevalansı ve Önemi</i> .....	9
2.2.3. <i>Bozulmuş Glukoz Toleransı</i> .....	10
2.2.4. <i>Bozulmuş Açlık Glukozu</i> .....	10
2.2.5. <i>Prediyabetin Önlem ve Tedavisi</i> .....	11
<b>2.3. Diyabetik Kardiyomiyopati</b> .....	11

2.3.1. Diyabet ve Diyastolik Disfonksiyon.....	12
2.3.2. Diyabet ve Sistolik Disfonksiyon .....	12
2.3.3. Diyabet ve Yapısal Değişiklikler .....	13
2.3.4. Diyabetik Kardiyomyopatinin Oluşumunda Etkili Faktörler.....	13
2.3.5. Diyabetik Kardiyomyopatinin Aşamaları.....	14
<b>2.4. Sol Atriyum.....</b>	<b>15</b>
2.4.1. Sol atriyumun Diyastoldeki Rolü ve Değerlendirilmesi .....	15
2.4.2. Sol Atriyal Volüm Değerlendirilmesinin Önemi.....	16
<b>2.5. Üç Boyutlu Ekokardiyografi (3D EKO).....</b>	<b>17</b>
2.5.1. 3D Ekokardiyografinin Tanımı ve Gelişme Süreci.....	17
2.5.2. Üç Boyutlu Ekokardiyografinin Temel Prensipleri.....	18
2.5.2.1. Bilgilerin Toplanması (Data Toplanması) .....	18
2.5.2.1.1. Çevrim Dışı (Off-Line) Üç Boyutlu Yapılandırma.....	18
2.5.2.1.2. Hacimsel Gerçek Zamanlı Üç Boyutlu Görüntüleme .....	20
2.5.2.2. Post-Processing .....	20
2.5.2.3. Görüntülerin Oluşturulması ve Analizi.....	21
2.5.3. Üç Boyutlu Ekokardiyografinin Avantajları ve Dezavantajları .....	21
2.5.3.1. Avantajları.....	21
2.5.3.2. Dezavantajları .....	22
<b>2.6. N-Terminal Pro-Atriyal Natriüretik Peptid ve ANP .....</b>	<b>22</b>
2.6.1. Atriyal Natriüretik Peptidin Tanımı ve Yapısı.....	23
2.6.2. Atriyal Natriüretik Peptid Reseptörleri .....	24

2.6.3. Plazma Atrial Natriüretik Peptid Düzeyini Arttıran Durumlar.....	24
2.6.4. Atrial Natriüretik Peptidin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri.....	25
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM .....</b>	<b>27</b>
3.1. Hasta ve Kontrol Grubu.....	27
3.2. Fizik Muayene .....	28
3.3. OGTT .....	28
3.4. Transtorasik Ekokardiyografik Değerlendirme .....	29
3.5. Gerçek Zamanlı 3 Boyutlu Ekokardiyografik Değerlendirme .....	30
3.6. NT-proANP Düzeylerinin ve Diğer Parametrelerin Ölçülmesi .....	34
3.7. İstatistiksel Analiz .....	35
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>36</b>
<b>5. TARTIŞMA ve SONUÇ .....</b>	<b>52</b>
<b>6. ÖZET .....</b>	<b>66</b>
<b>7. SUMMARY .....</b>	<b>68</b>
<b>8. KAYNAKLAR .....</b>	<b>70</b>

## TABLULAR DİZİNİ

<b>Tablo 1:</b> ADA kriterlerine göre OGTT sonucunun yorumu .....	8
<b>Tablo 2:</b> Çalışma hastalarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması .....	37
<b>Tablo 3:</b> Çalışmaya alınan hastaların OGTT, kan glukoz hemostazı ve insülin rezistansı ile ilişkili değerlerinin karşılaştırılması .....	38
<b>Tablo 4:</b> Çalışmaya alınan hastaların 2D konvansiyonel ekokardiyografi parametrelerinin karşılaştırılması .....	39
<b>Tablo 5:</b> Çalışmaya alınan hastaların 2D mitral akım PW Doppler ve mitral lateral anulus doku Doppler ekokardiyografi değerlerinin karşılaştırılması .....	41
<b>Tablo 6:</b> Çalışmaya alınan hastaların 3D ekokardiyografik SA volüm parametrelerinin karşılaştırılması .....	42
<b>Tablo 7:</b> Çalışmaya alınan hastalarının NT-proANP değerlerinin karşılaştırılması .....	43
<b>Tablo 8:</b> Prediyabetik hasta populasyonundaki NT-proANP düzeyleri ile Vmaks, Vmin, VpreA, TSV, TEF ve AEF parametreleri arasındaki ilişki (Spearman's Korelasyon Analizi) .....	45
<b>Tablo 9:</b> Prediyabetik gruptaki hastaların NT-proANP düzeyleri ile 2D mitral akım PW Doppler ve mitral lateral anulus doku Doppler ekokardiyografi parametreleri arasındaki ilişkinin karşılaştırılması .....	47
<b>Tablo 10:</b> Prediyabetik hastaların NT-proANP düzeyleri ile konvansiyonel 2D ekokardiyografi parametreleri arasındaki ilişki .....	48
<b>Tablo 11:</b> Çalışmaya alınan hastaların SAVİ değerlerinin iki grup arasında karşılaştırılması .....	49
<b>Tablo 12:</b> Prediyabetik hasta populasyonundaki SAVİ ile Vmaks, Vmin, VpreA, TSV, TEF ve AEF parametreleri arasındaki ilişki (Spearman Korelasyon Analizi) .....	49
<b>Tablo 13:</b> NT-proANP için ROC eğrisinin yorumlanması .....	51

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1:</b> Ardışık (Sequential) tarama yöntemleri.....	20
<b>Şekil 2:</b> Natriüretik peptid sisteminin çalışması.....	25
<b>Şekil 3:</b> 3D EKO ile SA maximum ve minimum volüm değerlerinin hesaplanması.....	31
<b>Şekil 4:</b> Sol atriyumda referans noktaların sırası ile belirlenmesi.....	32
<b>Şekil 5:</b> Sol atriyumun gerçek zamanlı üç boyutlu ekokardiyografik görüntüleri .....	33
<b>Şekil 6:</b> Çalışmaya alınan hastalarının NT-proANP değerlerinin karşılaştırılması .....	43
<b>Şekil 7:</b> Çalışmaya alınan hastalarının Vmin değerlerinin karşılaştırılması.....	44
<b>Şekil 8:</b> Prediyabetik grup, kontrol grubu ve tüm çalışma populasyonunda NT-proANP ile Vmin arasındaki ilişki.....	46
<b>Şekil 9:</b> Prediyabetik grup, kontrol grubu ve tüm çalışma populasyonunda NT-proANP ile SAVİ arasındaki ilişki.....	50
<b>Şekil 10:</b> NT-proANP için ROC eğrisi.....	51

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>A</b>	: Mitral Akım Geç Diyastolik Velosite
<b>ADA</b>	: American Diabetes Association
<b>AEF</b>	: SA Aktif Boşalma Fraksiyonu
<b>Am</b>	: Mitral Lateral Annulus Geç Pik Diyastolik Velosite
<b>ANP</b>	: Atriyal Natriüretik Peptit
<b>ASV</b>	: SA Aktif Atım Volümü
<b>BAG</b>	: Bozulmuş Açlık Glukozu
<b>BGT</b>	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
<b>BNP</b>	: Brain Natriüretik Peptit
<b>BUN</b>	: Kan Üre Nitrojeni
<b>c-GMP</b>	: Siklik Guanozin Monofosfat
<b>DDL</b>	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>DZ</b>	: Deselerasyon Zamanı
<b>E</b>	: Mitral Akım Erken Diyastolik Velosite
<b>EF</b>	: Ejeksiyon Fraksiyonu
<b>EI</b>	: SA Ekspansiyon İndeksi
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyografi
<b>EKO</b>	: Ekokardiyografi
<b>Em</b>	: Mitral Lateral Annulus Erken Pik Diyastolik Velosite
<b>ESC</b>	: European Society of Cardiology
<b>EZ</b>	: Ejeksiyon Zamanı
<b>HbA1c</b>	: Glikolize Hemoglobin
<b>HOMA-IR</b>	: Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance Model
<b>İVGZ</b>	: İzovolumik Gevşeme Zamanı
<b>İVKZ</b>	: İzovolumik Kasılma Zamanı
<b>İVS</b>	: İnterventriküler Septum Kalınlığı
<b>JNC</b>	: Joint National Committee
<b>KAH</b>	: Koroner Arter Hastalığı
<b>MI</b>	: Miyokard İnfarktüsü



<b>M-mod</b>	: Motion Mode
<b>MR</b>	: Manyetik Rezonans
<b>NT-proANP</b>	: N-terminal proANP Fragmanı
<b>OGTT</b>	: Oral Glukoz Tolerans Testi
<b>PD</b>	: Posterior Duvar Kalınlığı
<b>PEF</b>	: SA Pasif Boşalma Fraksiyonu
<b>PW</b>	: Pulsed Wave
<b>S</b>	: Mitral Lateral Annulus Pik Sistolik Velosite
<b>SA</b>	: Sol Atriyum Çapı
<b>SAVİ</b>	: SA Volüm İndeksi
<b>SPAB</b>	: Sistolik Pulmoner Arter Basıncı
<b>SV</b>	: SV Çapı
<b>SVEDÇ</b>	: SV End-diyastolik Çapı
<b>SVESÇ</b>	: SV End-Sistolik Çapı
<b>TEF</b>	: SA Total Boşalma Fraksiyonu
<b>TG</b>	: Trigliserid
<b>TSV</b>	: SA Total Atım Volümü
<b>VKİ</b>	: Vücut Kitle İndeksi
<b>Vmaks</b>	: Mitral kapak Açılmadan Önceki SA En Büyük Volümü
<b>Vmin</b>	: Mitral Kapak Kapanmadan Önceki SA En Küçük Volümü
<b>VpreA</b>	: Atriyal Kontraksiyon Öncesi SA Volümü
<b>VYA</b>	: Vücut Yüzey Alanı
<b>YDL</b>	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
<b>2D EKO</b>	: 2 Boyutlu Ekokardiyografi
<b>3D EKO</b>	: 3 Boyutlu Ekokardiyografi

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM) insülinin salgılanmasındaki ve etkisindeki defektlerden ya da ikisinin kombinasyonundan kaynaklanan karbonhidrat, yağ ve protein metabolizma bozukluğuyla birlikte kronik hiperglisemi ile kendini gösteren, birden çok sayıda etiyolojiye sahip, metabolik bir hastalıktır [1]. Eğer bir kişinin kan şekeri düzeyi normalden yüksek olmasına karşın diyabet tanısı koymaya yeterli yükseklikte değilse bu durumda kişi prediyabetik olarak tanımlanır. Yani prediyabet Tip 2 diyabete adaylık durumudur. Prediyabetli bireylerde kardiyovasküler hastalık riski kan şekeri normal olan bireylere kıyasla 1.5 kat daha fazladır.

Sol atriyum (SA), pulmoner venlerden gelen kanı sol ventrikül (SV)'e hem aktif hem de pasif diyastolik doluşta aktaran bir transport boşluk olarak bilinse de bir volüm sensörü gibi davranan bir çok diğer fizyolojik fonksiyonlara da sahiptir. SA fonksiyon ve boyutlarının başta SV sistolik ve diyastolik fonksiyonları olmak üzere; kardiyomiyopati, hipertansiyon, kapak hastalıkları ve aritmiler gibi durumlardan etkilendiği ayrıca mortalite ve morbiditenin önemli bir göstergesi olduğu bilinmektedir [2], [3].

DM hastalarında SV sistolik ve diyastolik fonksiyonlarında sıklıkla bozulma meydana gelir [4]. SV sistolik fonksiyonu sıklıkla ejeksiyon fraksiyonu ile belirlenir. Ancak SV diyastolik fonksiyonlarının belirlenmesinde çok sayıda parametre kullanılmaktadır. Bu parametreler kalp hızı, önyük gibi birçok faktörden etkilenmekte ve hızlı değişim göstermektedir, bu durum bir dezavantaj olarak karşımıza çıkmaktadır [5]. Aynı parametrelerden çok daha az etkilenen ve oldukça güvenilir olduğu ortaya konan SA volüm değişiklikleri prognostik öneme sahiptir.

SA volümleri ve fraksiyonları SV diyastolik disfonksiyonun şiddetini yansıtır [6]. Ventrikül diyastolü esnasında SA açılan mitral kapak yoluyla SV basıncına direkt olarak maruz kalır. Azalan SV kompliyansında atım volümünün devamı için sol atriyal basınç ve atriyal katkı artar [3]. SV diyastolik fonksiyon bozukluğunun sık görülebildiği diyabette SV fonksiyonlarına olan SA'un katkısı artar [3]. Diyabetik hastalarda sol atrium volümü ve buna bağlı hesaplanan diğer parametreler kardiyak disfonksiyon gelişip gelişmediğini anlamamızda ve erken tanı koymamızda yukarıda da değinildiği üzere çok önemli bir yer tutmaktadır.

Atrial natriüretik peptid (ANP) kalp atriyumuna ait kas hücrelerinde sentez edilerek plazmaya salınan kuvvetli natriüretik, diüretik ve vazoaaktif özellikleri olan bir peptid hormondur [7]. SV end-diyastolik basınç ve atrial çapta artışın olduğu kardiyak dekompanseasyon durumlarında ANP sistemi aktive olur [8]. ANP konsantrasyonundaki artış atriyal distansiyonun derecesiyle orantılıdır. ANP, afferent arteriyoller vazodilatasyon, efferent arteriyoller vazokonstriksiyona neden olmaktadır ki bu şekilde diüretik ve vazodilatör etkisini gösterir. ANP, diyabette, glomerüler hiperfiltrasyon ve hipertansiyonda bir moderatör olarak etki yapmaktadır. Kan şekeri düzeyi ile, plazma ANP düzeyleri arasında pozitif korelasyon vardır. Aşırı diyabetik hastalarda plazma ANP düzeyleri artmaktadır. Fakat prediyabetik hastalarla ilgili ise henüz net bir bilgi yoktur. Kısacası ANP SA basınç ve volüm değerlendirilmesinde şu ana kadar gösterilen en sensitif marker olarak kabul edilmektedir. Üzerinde pekçok araştırmaların yapılmaya devam edildiği ANP hakkında bilinmeyenler yinede pek çoktur. İleride yapılacak ve

yapılmakta olan çalışmalarla pekçok hastalığın tedavisinde bu peptidin ilaç olarak kullanılması belki mümkün olacaktır.

Ekokardiyografik görüntü kalitesindeki artışlara paralel olarak, son yıllarda üç boyutlu ekokardiyografi (3D EKO) kullanıma girmiştir. İki boyutlu olarak elde edilen görüntülerin üç boyutlu rekonstrüksiyonuna dayanan 3D EKO istenen düzlemden kalbe üç boyutlu bakılabilmesini sağlaması yanında, kalbin 2 boyutlu ekokardiyografi (2D EKO) ile elde edilemeyecek düzlemsel kesitlerinin alınmasına da olanak vermektedir [9]. 3D EKO kliniğimizde yaklaşık bir yıl önce hizmete konulmuştur. Daha önce sol atrial ve SV kavite parametreleri olan volüm, fonksiyon ve senkronizasyon gibi parametreler 2D EKO ile değerlendirilmekteydi. Rutin klinik kullanımda yerini alan 3D EKO; 2D EKO'ya göre kalp kavitelerinin değerlendirilmesinde ve analizinde çok sayıda avantaja sahiptir. Volumetrik görüntüleme 3D EKO'nun en büyük avantajıdır. 3D EKO ile yapılan sol atrium volüm ölçümleri bu konuda altın standart olan Manyetik Rezonans (MR) ile benzer çıkmıştır. Daha önceki çalışmalarda sadece 2D EKO ile bu ölçümler gerçekleştirilmiştir. Biz bu çalışmada 3 boyutlu olarak volüm değerlendirmesi yapmayı planladık.

Bizim bu çalışmadaki amacımız diyabetik hastalarda daha önce sol atriyal ve ventriküler volümün 2D EKO ile değerlendirilmesi ile ilgili birçok çalışma mevcut iken volumetrik değerlendirmede 2D EKO'dan daha üstün olan olan 3D EKO ile yapılan çalışmalar literatürde mevcut değildir. Diyabetteki sessiz iskeminin kardiyovasküler hastalık açısından çok önemli bir risk faktörü olduğu bilinmesine karşın; sessiz diyabet adı verilen prediyabetin de kardiyak disfonksiyon gelişimi için ne kadar risk taşıdığı cevaplanması gereken önemli bir sorudur. Diyabetteki kardiyak disfonksiyon açısından ilk ortaya çıkan belirtinin diyastolik disfonksiyonun olduğu ve disfonksiyonun ilk bulgularından birinin de sol atriyal volüm artışı olduğu bildiğimizden bu disfonksiyonu kanıtlamada da ANP ile korele volüm değerlendirilmesinin ne kadar önemli bir olduğu aşikardır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Diabetes Mellitus'un Tanımı**

DM insülinin tam veya kısmi yetersizliği ya da insülin rezistansı sonucu oluşan, yüksek kan şekeri (hiperglisemi) ile seyreden, bir metabolik hastalıktır [1]. DM oluşturduğu komplikasyonları ile yaşam kalitesini bozan, yaşam boyu süren, yüksek morbiditesi ve yarattığı iş gücü kaybı nedeniyle önemli bir sağlık problemidir.

#### **2.1.1. Diabetes Mellitus'un Patogenezi ve Evreleri**

Tip 2 DM patogenezinin insülin direnci, beta hücre fonksiyon bozukluğu, ve hepatik glukoz üretimi artışından oluşan başlıca üç ana metabolik bozukluk sorumludur [10]. Primer defekt ise insülin eksikliği ve/veya insülin direncidir.

**İnsülin direncine göre Tip 2 DM gelişimi dört döneme ayrılıp incelenebilir:**

#### **1. Preklinik dönem**

2. Glukoz intoleransı dönemi

3. Erken klinik diyabet dönemi

4. Aşık klinik diyabet dönemi

### 1. Preklinik Diyabet Dönemi

Tip 2 DM henüz klinik belirti vermez ve beta hücre fonksiyonları henüz normaldir. Periferik insülin direnci nedeniyle normalden daha fazla insülin salgılanarak açlık ve tokluk kan şekerleri normal sınırlar içinde tutulmaya çalışılır [11]. Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT) ve Tip 2 DM gelişim süresini, beta hücre fonksiyonu ne düzeyde olursa olsun, mevcut insülin düzeyi belirler. İnsülin direnci ne kadar ciddi olursa DM gelişimi o oranda erken görülecektir [12].

### 2. Glukoz İntoleransı Dönemi (Prediyabet)

Periferik insülin direncini kırmak amacıyla beta hücreleri üzerinde oluşan aşırı yük zamanla beta hücre yorgunluğuna ve sonrasında insülin salgısında azalmaya neden olur. Glukoz intoleransı başlar ve açlık glisemisi normal iken hastanın postprandiyal glisemisi yükselir. Bu dönemde postprandiyal insülin düzeyleri sağlıklı kişilere nispeten hala yüksekse de belirgin oranda azalma eğilimindedir.

### 3. Erken Klinik Diyabet Dönemi

Kompansasyon mekanizması insülin direncinin giderek artması nedeniyle bozulmaya başlar. Karaciğer glukoz yapımını arttırarak açlık plazma glisemisinin yükselmesine yol açar. Postprandiyal hiperglisemi yanında açlık glisemisi de oluşur ve bu dönemde insülin salgısı artık daha fazla arttırılmamaktadır.

### 4. Klinik Diyabet Dönemi

Açlık plazma glisemisi 140 mg/dl'yi geçince insülin salgısı azalmaya başlar fakat insülin direncinin artık pik yaptığı bu dönemde artan hiperglisemi artık insülin artışıyla kompanse edilemez. Glukoz toksisitesi nedeniyle beta hücrelerinin insülin salgısı daha da azalır.

### **2.1.2. Diabetes Mellitus ve Oral Glukoz Tolerans Testi**

DM tanısı toplumdaki normal glukoz değerlerinden hastanın değerinin ne kadar saptığına göre değil DM'ye spesifik komplikasyonların prevalansının artmaya başladığı glukoz değerleri ele alınarak konur çünkü açlık glukoz değerleri ve Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)'ye yanıtlar normal bireyler arasında değişiklikler gösterir [13].

### **2.1.3. Diabetes Mellitus'un Tanı Kriterleri**

**1.** Bir hafta arayla bakılan iki ayrı ölçümde en az 8 saatlik tam açlık sonrası venöz plazma glukoz seviyesinin 126 mg/dl'ye eşit veya yüksek saptanması.

**2.** DM'ye özgü semptomlara (poliüri, polidipsi, sebebi bilinmeyen kilo kaybı) ek olarak günün herhangi bir anında ölçülen venöz plazma glukoz değerinin 200 mg/dl'ye eşit veya yüksek olması.

**3.** OGTT' nin 2. saatindeki plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dl'ye eşit veya yüksek olması.

**4.** Glikolize Hemoglobin (HbA1c)'nin %6.5'tan yüksek olması. Bu kriter 2010 yılında American Diabetes Association (ADA) tarafından DM tanı kriterlerine eklenmiştir [14].

#### **2.1.4. Oral Glukoz Tolerans Testi**

OGTT'nin Tip 2 DM ve BGT tanısında yeri olmakla birlikte Tip 1 DM tanısında yeri yoktur. Açlık kan şekeri tek başına tanı koyduruyorsa OGTT'ye gerek yoktur. Eğer hastada semptomlar hafif var veya yok ise ve glisemi değeri tanı sınırlarında ise OGTT gerekebilir [15]. Plazma açlık glukoz değeri 100 mg/dL üzerinde ise OGTT yapmak faydalıdır, çünkü tarama testlerinde DM tanısı konmamış hastaların %30'una 2.saat tokluk plazma glukozu değeriyle DM tanısı konmaktadır. Açlık ve tokluk değerlerine göre kişiler farklı sınıflara dahil olduğundan bunlarda daha yüksek olan değer ne ise o özellikle dikkate alınır. Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG) değerleri 110-125 mg/dl olan hastaların %20'sinin postprandiyal 2. saat değerleri diyabet ile uyumludur. Ayrıca 2. saat tokluk kan glukozu değerleri mortalite, kalp damar hastalığı ve retinopati açısından açlık kan glukozu değerlerine göre daha iyi prediktiftir [16].

##### **2.1.4.1. OGTT Endikasyonları**

Açlık kan şekerinin 100 mg/dl ve üzerinde ya da postprandiyal kan şekerinin (120. dakika) 140 mg/dl ve üstünde bulunması, gestasyonel DM şüphesi olması, şişmanlık ve ailesel DM hikayesi olması, otozominal dominant tip DM (MODY) hikayesi olması, sebebi açıklanamayan nöropati, retinopati, ateroskleroz, koroner arter hastalığı, periferik vasküler hastalık gibi hastalıkların özellikle 50 yaşın altında çıkması ve metabolik sendrom X düşünülmesi durumlarında OGTT endikedir [17].

##### **2.1.4.2. OGTT Hazırlık Aşamaları**

Testten en az üç gün önceden hasta günde en az 200 gr karbonhidrat içeren beslenme programı uygulamalıdır [17]. Hastanın ağır stres, akut serebral ve kardiyak olaylar,uzun süreli inaktivite ve enfeksiyon gibi OGTT'yi etkileyebilecek bir sorunun



olmamasına dikkat edilmelidir. Özellikle bu tip akut hastalıkların iyileşmesi beklenmelidir. Gastrointestinal motilite ve emilim bozuklukları, ağır karaciğer ve böbrek yetersizliği, hipopotasemi, Addison hastalığı, Cushing Sendromu, hipertiroidi gibi hastalıkların aktif döneminde OGTT yapılmamalıdır. Kortikosteroidler, oral kontraseptifler, nikotinik asit, diüretikler, tiroksin, beta bloker ve psikotrop ajanlar gibi ilaçlar testten en az bir hafta önce bırakılmalıdır [17].

#### 2.1.4.3. OGTT Prosedürü ve Sonuçların Yorumu

Hastanın 12-16 saatlik açlık sonrasında 0. dakikada ilk kan örnekleri alınır. 300 ml suda eritilmiş 75 gr glukoz beş dakikada hastaya içirilir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre glukoz verildikten yalnızca 2 saat sonra kan örneği alınması yeterlidir. Tablo 1'de gösterildiği üzere Amerikan Ulusal Diyabet Veri Toplama Cemiyeti'nin önerdiği ise 2 saat süreyle 30 dakikada bir kan örneği alınmasıdır [17].

**Tablo 1:** ADA kriterlerine göre OGTT sonucunun yorumu

SONUÇ	Açlık Plazma Glukoz Düzeyi	OGTT Plazma Glukoz Düzeyi (2.saat)
<b>NORMAL</b>	<100 mg/dl	<140 mg/dl
<b>BAG</b>	100-125 mg/dl	-----
<b>BGT</b>	-----	140-199 mg/dl
<b>DİABETES MELLİTUS</b>	≥ 126 mg/dl	≥200 mg/dl

BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu, BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı [14].

## 2.2. Prediyabet

### 2.2.1. Prediyabetin Tanımı

Günümüzde BAG ve BGT prediyabet olarak adlandırılmaktadır ve prediyabet terimi 2000 yılından sonra kullanılmaya başlanmıştır [18]. Buna adlandırmaya sebep olarak; artmış glukoz düzeyleri ile artmış kardiyovasküler olay riski arasında doğrusal bir ilişki olduğunun ve düşük düzeydeki karbonhidrat intoleransının dahi makrovasküler komplikasyonlarla ilişkili olduğunun ve sıklıkla DM'ye ilerlediğinin gösterilmesidir [18], [19]. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda Tip 2 DM'nin aşikâr hale gelmeden semptomların olmadığı yani BGT veya BAG ile seyreden bir döneminin olduğuna dair kanıtlar bulunmuştur [20]. Kısacası BAG ve BGT diyabet henüz gelişmeden meydana gelen ara bir metabolik safhadır [21]. Bu aşamaya diyabetin habercisi de denir.

### **2.2.2. Prediyabetin Prevalansı ve Önemi**

Amerika' da yetişkin popülasyonun toplamda yaklaşık %40'ında hiperglisemi ve %30' unda ise prediyabet durumlarından biri bulunmaktadır [22]. Türkiye'de ise 20 yaş üzeri toplumun %6.7'sinde BGT saptanmıştır [23] . DM gelişme riski BGT varlığında 5-8 kat artmakta ve bu hastaların % 30'unda 10 yıl içinde aşikâr DM gelişmesi söz konusudur [24]. Benzer risk BAG için de geçerlidir. Bu asemptomatik dönem mikro ve makrovasküler hastalıkların başladığı dönem olduğu için ayrıca önem taşır.

İngiltere'de yapılan WHITEHALL çalışması bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda ileride gelişebilecek kardiyovasküler hastalığa yönelik yapılan ilk çalışmalardan biridir [25]. Bu çalışmada yaşları 40-60 arasında değişen 18.403 kişi 7.5 yıl boyunca izlenmiş ve 50 glukoz cevabı yüksek olanlarda koroner kalp hastalığından ölüm glukoz yanıtı normal olanlardan 2 kat fazla çıkmıştır. PARIS PROSPECTIVE çalışmasında yaşları 43-54 arasında değişen 7038 denek 10 yıla varan bir süre boyunca izlenmiş ayrıca HELSINKI POLICEMEN çalışmasında yaşları 30-59 arasında değişen 1059 erkek 10 yıl süreyle izlenmiş ve benzer sonuçlar ortaya çıkmıştır [26] [27]. FUNAGATA çalışmasında 40 yaş üstü 2354 denek 7 yıl boyunca izlenmiş ve BGT olanlarda normal glukoz tolerans olanlara göre kardiyovasküler ölüm riski 2.2 kat yüksek gözlenmiştir [28]. 65 yaş üzerindeki üzerindeki 4515 deneğin 8 yıl süreyle izlendiği yine başka bir çalışmada ise normal glukoz toleransı olanlara göre BGT olanlarda kardiyovasküler ölüm riski daha yüksek saptanmıştır [29].

BGT olan kişilerde yıllık DM'ye ilerleme oranı yılda % 11'e kadar ulaşmaktadır. Yıllık dönüşüm hızı ise ortalama %5.8 olarak belirlenmesine rağmen bu oranlar yaş, ırk, boy-kilo indeksi gibi etkenlere bağlı olarak çalışmalar arasında farklılık göstermiştir [30]. Bazı önemli çalışmalardaki BGT'den Tip 2 DM'ye dönüşüm oranları ise; XENDOS çalışmasının BGT alt grubunda 4 yılda %28.8, DIABETES PREVENTION çalışmasında 4 yılda %23, DA-QUING çalışmasında 6 yılda %67.7, STOP-NIDDM çalışmasında 3.3 yılda %42 ve SİNGAPUR BGT takip çalışmasında 8 yılda %35.1'inde DM gelişmiştir [30]. BAG'nda karaciğerden glukoz salınımında bir artış ve erken insülin salgılanmasında bir bozukluk bulunmakta, BGT'inde ise periferik insülin direnci ve sonrasında gelişen insülin salgılanmasında bir bozukluk bulunmaktadır [30]. Dolayısıyla BAG ve BGT patofizyolojileri birbirinden farklı durumlardır.

### **2.2.3. Bozulmuş Glukoz Toleransı**

OGTT' nin 2. saatindeki kan şekeri değerinin 140 mg/dl'den yüksek fakat 200 mg/dl' den düşük olmasıdır [31]. Dünya Sağlık Örgütü 1999 kriterlerinde BGT tanısı için OGTT sonrası 2. saat kan glukozunun 140 ile 199 mg/dl arasında olması gerektiğini ve açlık kan glukozunun ise 126 mg/dl'nin altında olması gerektiğini bildirmiştir. Buna karşın ADA ise BGT tanısı için herhangi bir açlık kan şekeri değeri bildirmemiştir [15]. BGT'li hastalarda klinik DM henüz ortaya çıkmamıştır ve de bu hastaların çoğu günlük yaşamlarında normoglisemiktirler.

### **2.2.4. Bozulmuş Açlık Glukozu**

Bu hastalarda açlık kan glukozu 100-126 mg/dl arasındadır. Açlık kan glukozu 126 mg/dl'nin altında fakat 100 mg/dl'nin üzerinde olan hastalarda insülin salınımının ilk fazı bozulmuş olabilir ve DM'un mikro ve makrovasküler komplikasyonlarının gelişme riski yüksektir [15]. BAG, ADA-1997 ve Dünya Sağlık Örgütü-1999 kriterlerine göre, açlık kan glukozunun 110 ile 125 mg/dl arasında olmasıdır. 2003

yılında ise ADA normal açlık glukozunun üst sınırını 100 mg/dl'ye düşürmüştür. Dünya Sağlık Örgütü BAG kriterlerinde, OGTT sonrası 2. saat glukoz değerinin 140 mg/dl'nin altında olması gerektiği belirtilmişse de ADA kriterlerinde tanıda 2. saat için herhangi bir belirlenmiş değer yoktur [31].

### **2.2.5. Prediyabetin Önlem ve Tedavisi**

40-74 yaş arası yetişkinlerin yaklaşık %40'ında prediyabet görülmektedir [30]. Dolayısıyla toplumda çok sık görülen prediyabeti olan kişilerde DM ve kardiyovasküler hastalık riski artmıştır ve bu kişiler önleme programlarının hedefidirler. Diyet ve yaşam tarzı değişimi ile kilo verme prediyabet için ilk etap tedavi seçenekleridir. Bu değişiklikler yaşam boyu devam ettirilmeli ve düzenli olarak takip edilmelidir. Prediyabetik kişiler yoğun yaşam tarzı değişimi programına alınmalıdır [32]. Bu yöntemlere ek olarak etkili ilaçlar da önerilmiştir [30].

Vücut kitle indeksi düzeyi  $\geq 25$  kg/ m<sup>2</sup> olan asemptomatik yetişkin bireylerde DM ve prediyabet açısından tarama kriterleri şunlardır: birinci derece akrabalarda diyabet olması, DM prevalansı yüksek etnik gruplara mensup olmak, iri bebek doğurmak ya da gestasyonel DM öyküsü bulunmak, fiziksel hareketsizlik, hipertansiyon (140/90 mmHg ya da hipertansiyon tedavisi altında olma), Yüksek Dansiteli Lipoprotein (YDL) seviyesi <35 mg/dl ve/veya trigliserid (TG) seviyesi >250 mg/dl, önceki testlerde BAG ya da BGT saptanması, insülin direnci ile ilgili diğer sağlık sorunları (örn. ciddi obezite) olması, polikistik over sendromu olması [33]. Bu kriterlerin bulunmaması halinde prediyabet için 45 yaşında test yapılmalı ve sonuçlar normal ise test en azından üçer yıllık aralıklarla tekrarlanmalıdır. Açlık plazma glukozu ya da 2 saatlik OGTT bu kişilere yapılabilecek testlerdir. Fakat hem BAG hem de BGT yalnızca OGTT ile saptanabilmektedir.

### **2.3. Diyabetik Kardiyomiyopati**

Hem tip 2 DM hem de konjestif kalp yetmezliği insidansının gelecek yirmi yılda artacağı beklenmektedir. Diyabetikler diyabetik ateroskleroz ve hipertansiyonun da etkisiyle büyük oranda artmış kalp yetmezliği olasılığı ile karşı karşıyadırlar. Yapılan son çalışmalarda diyabetik kalp hastalığı ayrı bir klinik terim olarak kabul edilmektedir. Yapılan tüm çalışmalar diyabetin hipertansiyon, koroner arter hastalığı (KAH) veya bilinen diğer kardiyak hastalıklardan bağımsız olarak kardiyak fonksiyonlarda ve yapıda değişikliklere yol açtığını göstermiştir [34]. Diyabetik kardiyomiyopatide diyastolik disfonksiyon, sistolik disfonksiyon ve miyokardiyal yapısal değişiklikler olmak üzere temelde üç klinikopatolojik tablo görölmektedir.

### **2.3.1. Diyabet ve Diyastolik Disfonksiyon**

Diyastolik disfonksiyonun değerlendirilmesi Doppler ile mitral akım velositeleri, transmitral akım, deselerasyon süresi, izovolumetrik gevşeme zamanı ve akım özelliklerine göre yapılmaktadır. Diyastolik fonksiyon bozuldukça hastada bozulmuş relaksasyon görülür. Eğer süreç ilerlemeye devam eder ise sol kalp yetmezliğine gidecek olan ve yüksek sol atriyal basıncın eşlik ettiği restriktif dolma paterni oluşur. Fakat diyastolik disfonksiyonu değerlendirecek yöntemlerin çok kısıtlı ve yeterli olmamasından diyabetin ve subklinik diyabetin kalp üzerine etkisini değerlendirmek güçleşir. Mitral annulus velositelerinin doku Doppler ile görüntülemesi gibi yeni teknikler nispeten önyükten bağımsız olduğundan diyastolik disfonksiyonu değerlendirilmede ve tespit etmede görece kolaylık sağlamaktadır [35], [36].

Herhangi bir diyastolik disfonksiyon yapacak başkaca bir hastalığı olmayan iyi kontrollü tip 2 diyabetik 46 hastanın incelendiği bir çalışmada bu hastaların %60'ında diyastolik disfonksiyon izlenmiştir [37]. Bu grubun %28'inde psödonormal patern ve %32'sinde ise bozulmuş relaksasyon saptanmıştır. Ayrıca tip 2 diyabetiklerin, tip 1 diyabetiklere göre, diyastolik ve sistolik disfonksiyonlar açısından preklinik değişikliklere daha yatkın olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada ayrıca hipertansiyon ve koroner arter hastalığı olmayan 27 tip 1 ve 25 tip 2 diyabetik hastanın E ve A velositeleri incelenmiş, sonuçta tip 2 diyabetiklerde E/A oranlarının daha belirgin olarak azaldığı görölmüştür [37]. Fakat Tip 1 ve tip 2 diyabetikleri sağlıklı kontrol grubu ile

karşılaştıran başka bir çalışmada ise; her iki grupta ortalama diyastolik parametreler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır [38]. Yine farklı birçok çalışmada denenmesine rağmen diyabetik hastalarda diyastolik disfonksiyon olduğu yapılan tüm çalışmalarda ortak olarak henüz gösterilememiştir [39].

### **2.3.2. Diyabet ve Sistolik Disfonksiyon**

Hayvanlarla yapılan bir çalışmada; sistolik kan basıncı, kalp hızı ve fraksiyonel kısalmanın diyabetiklerde belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir [40]. Başka bir çalışmada idiyopatik dilate kardiyomiyopati ile diyabet arasında sıkı ilişki olduğu gösterilmiştir [41]. İnsülin tedavisi alan tip 1 diyabetik adölesanlar sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve istirahatte SV sistolik fonksiyonlarının iki grupta da benzer olduğu ancak egzersiz sonrasında ise sistolik fonksiyonların diyabetik grupta azaldığı gösterilmiştir [42]. Ayrıca diyabetik 30 erkekte yapılan bir çalışmada yine istirahatte SV fonksiyonlarının kontrol grubu ile benzer fakat egzersiz sonrası bakılan SV ejeksiyon fraksiyonunun hastaların %17'sinde azaldığı gösterilmiştir [43].

### **2.3.3. Diyabet ve Yapısal Değişiklikler**

Streptozosine bağlı diyabetiklerdeki morfolojik değişiklikleri inceleyen bir çalışmada kalpteki papiller kasların pik kasılma ve gevşeme sürelerinde uzama, kalp kasının miktarında ve vücut kasına oranında artma ve diyabetiklerin kalp kas dokularındaki ekstrasellüler komponentte üç kat artış izlenmiş. Buna ek olarak kapillerlerin total yüzey alanında ve miyozit mitokondrilerinin volumünde ise azalma görülmüştür [44]. Başka birçok çalışmada da diyabetin kalp üzerindeki yapısal (ultrastrüktürel) değişiklikleri gösterilmiştir [45], [46]. Ayrıca dokuz hafif diyabetik hastanın altı sağlıklı kontrol ile kıyaslandıkları bir çalışmada; diyabetiklerdeki miyokardiyal hücre çaplarının daha fazla ve interstisyel fibrozis oranının daha yüksek olduğu sağ ventrikül miyokard biyopsisi ile gösterilmiştir [47].

### **2.3.4. Diyabetik Kardiyomiyopatinin Oluşumunda Etkili Faktörler**

Diyabetik kardiyomiyopatinin multifaktöriyel bir süreç olabileceği düşünülmektedir. Bu muhtemel faktörler ise metabolik bozukluklar, miyokardiyal fibrozis, küçük damar hastalığı, otonomik disfonksiyon ve insülin direncidir. Metabolik bozuklukların daha çok substrat (glukoz) sunumu ve alımındaki değişiklikler, serbest yağ asidi metabolizmasındaki değişiklikler, kalsiyum regülasyonundaki anomaliler ile ilişkili olduğu ve metabolik değişikliklerle SV disfonksiyonunun korelasyon gösterdiği gösterilmiştir [48], [49]. Diyabetik kardiyomiyopatideki kardiyak değişikliklerin açıklanmasında en çok kabul edilen mekanizma ise miyokardiyal fibrozis ve miyozit hipertrofisidir [47], [50], [51]. Küçük damarlardaki yapısal ve fonksiyonel değişiklikler diyabetik kardiyomiyopatinin sebepleri olarak görülmüştür ancak bu konuda tartışmalar sürmektedir. Diyabetik miyokardiyumda küçük damarlardaki morfolojik değişiklikler; tüm küçük çaplı arter ve venleri içeren mikroanjiyopati ve hiyalin arteriosklerozistir. Bu da diyabete bağlı olan kapilerilerdeki değişikliklerin miyokarda hücre ölümüne, interstitiyel fibroze ve sonuçta da diyabetik kardiyomiyopatiye sebep olabileceğini düşündürmektedir [52], [53]. Ayrıca diyabete bağlı otonomik disfonksiyonun anormal kardiyak fonksiyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Otonomik disfonksiyonun anormal kardiyak fonksiyon ile ilişkisini değerlendirmek üzere yapılan bir çalışmada klinik olarak kardiyovasküler hastalığı olmayan ve normal SV sistolik fonksiyona sahip olan 20 tip 1 diyabetik hastada kardiyak otonom nöropati skoru ile bozulmuş SV relaksasyonu ilişkisi gösterilmiştir [54]. Son olarak insülin direncinin diyabetik bir kalpte yapısal değişikliklerle bağlantılı olabileceği ilk aşamada düşünülse de bu değişikliklerin bağımsız bir belirleyicisi olmayabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [55], [56].

### **2.3.5. Diyabetik Kardiyomiyopatinin Aşamaları**

Diyabetik kardiyomiyopati başlıca 2 ana bölümden oluşur. Birinci aşama kısa dönemde oluşan metabolik değişikliklere fizyolojik cevaptır. Oysa ikinci aşamada ise uzun dönemde onarım için kapatılabilecek çok sınırlı olan miyokarda dejeneratif değişiklikler ortaya çıkmaya başlar. Bundan dolayı diyabetin erken evreleri sırasındaki tedaviler daha kalıcı hasarlara ilerlemeyi geciktirebilir veya tamamen önleyebilir. Bununla birlikte bu gibi tedavilerin etkisinde metabolik karakteristikler, lipid profili ve

diğer kişisel farklılıkların diyabetik kardiyomiyopatin gelişimini etkileyeceğini unutmamak gerekir. Ayrıca diyabetik hastaların tümü aynı faktörden etkilenmeyebilir veya etkilense de aynı derecede olmayabilir.

Diyabetik kardiyomiyopati 3 evreye ayrılabilir. Erken dönem hiperglisemi ile başlar ve GLUT4 azalması, karnitin eksikliği, kalsiyum homeostazında bozukluklar ve insülin direnci ile karakterize bir evredir. Bu evrede miyokardiyal yapıda önemli değişiklikler olmaz (normal SV boyutları, duvar kalınlığı ve kütlesi izlenir) ya da sadece miyozitlerde yapısal değişiklikler görülür. Kardiyak disfonksiyon genellikle strain, strain rate veya miyokardiyal doku doppleri gibi hassas yöntemlerle tespit edilebilir. Endotelial disfonksiyon bu evrede oluşur. Orta dönem temelde miyosellüler hipertrofi ve miyokardiyal fibrozis ile karakterizedir. Diyastolik ve sistolik fonksiyonda konvensiyonel ekokardiyografi ile tespit edilebilecek büyük önemli diyastolik değişiklikler meydana gelebilir. Bu evredeki hastalarda küçük yapısal değişiklikler de (SV çapları, duvar kalınlığı ve kitlede hafif artış gibi) görülür. Miyokardiyal damarlardaki lezyonlar genel olarak önemsiz aşamadır. Son dönem miyokardiyal vasküler yapısal ve fonksiyonel değişikliklere sebep olan tekrarlayan mikrovasküler spazmlarla karakterizedir. Kardiyak yapı ve fonksiyonda değişiklikler olur. Bu evredeki diyabetik kardiyomiyopati genellikle iskemik kalp hastalığının erken gelişimi ve hipertansiyon gelişimi ile ilişkilidir. Miyokardiyal fibrozis bu evrenin ana mekanizmasıdır. Bu dönem iskemik kalp hastalığı ve hipertansiyonla ilişkilidir.

## **2.4. Sol Atriyum**

### **2.4.1. Sol atriyumun Diyastoldeki Rolü ve Değerlendirilmesi**

SA; aort kökünün posteriorunda, SV süperiorunda yerleşim gösteren ince duvarlı oval şekilde bir yapı olup kalbin en arkasında bulunur [57]. Pulmoner venler kanı sol atriyuma getirirler ve bu venlerde bir valf sistemi bulunmaz. Bu nedenle SA'daki basınç değişiklikleri direkt olarak pulmoner kapiller sisteme yansır. SA, diyastolik basıncı daha



yüksek olan SV'e karşı çalıştığı için, duvarı sağa göre daha kalındır. SA büyümeleri en iyi yan grafilerde baryum ile özefagus görünür hale getirilerek bası yapması ile tanınır.

SA'nın depolama, iletme ve kontraksiyon gibi çeşitli fonksiyonları vardır. Ventrikül sistolü ve izovolümetrik relaksasyon sırasında SA pulmoner venlerden gelen kanı depolar. Diyastolün birinci fazını oluşturan erken pasif doluş fazında depolanan kanın SV'e geçişi için iletim (konduit) fonksiyonu görürken, diyastolün son evresinde kontraktıl fonksiyonu ile SA'da kalmış olan kanın aktif olarak SV'e pompalanmasını sağlar. Normalde SV atım hacminin yaklaşık %20'sini sağlar [58]. Bu ek pompa fonksiyonunun SV doluşuna olan katkısı SV disfonksiyonunda daha belirgin hale gelir [59].

SA'nın ventrikül doluşuna nisbi katkısı yaş ile değişir ve SV'nin diyastolik özelliklerine bağlı değildir [60]. Normal diyastolik fonksiyona sahip kişilerde SA'un rezervuar (%40), konduit (%40) ve kontraktıl (%20) fonksiyonları SV doluşuna rölâtif oranlarda katkı yapar. SV relaksasyonu bozulduğunda ise sol atriyal rezervuar ve kontraktıl fonksiyonların katkısı daha artarken iletim fonksiyonunun katkısı ise azalır. Fakat ilerleyen diastolik disfonksiyonla beraber SV doluş basınçları giderek artar ve artık SA ana olarak sadece iletim işlevini görür.

Atriyumlar diyastol esnasında açık kapak vasıtasıyla SV basıncına direkt maruz kalır. SV hipertrofisi, kardiyomiyopati, KAH gibi hastalıklar SV diyastolik basıncını arttırır. SV kompliyansının azalması ile SA basıncı yeterli doluşu sağlamak amacıyla yükselir. Artan sol atriyal duvar gerilimi, dilatasyona ve atriyal miyokardın gerilmesine sebep olur. Sol atriyal dilatasyon atrial fibrilasyon gelişimine yol açar. Atriyal gerilimin artması nörohormonal aktivasyona ve ANP sekresyonuna yol açar. Atriyal düzenli aktivitenin kaybı konjestif kalp yetmezliğine kadar ilerleyebilir.

#### **2.4.2. Sol Atriyal Volüm Değerlendirilmesinin Önemi**

SV diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde çok sayıda parametre kullanılmakta fakat bu parametreler kalp hızı, önyük gibi birçok faktörden etkilenmekte ve hızlı değişim göstermektedir ki bu durum da bir dezavantaj olarak karşımıza çıkar [61]. SA hacim ölçülmesi hemodinamik bir değişken olmamasına rağmen diyastolik fonksiyon değerlendirmesinin temel bir parçasıdır. Aynı parametrelerden daha az etkilenen SA boyutlarının artması kronik diyastolik disfonksiyon olduğunu gösterir [62]. Hastalığın ciddiyeti ve süresi hakkında nonspesifik olmakla birlikte bilgi sahibi yapar. SA fonksiyon ve boyutları, SV sistolik ve diyastolik fonksiyonları başta olmak üzere, mitral kapak hastalığı, hipertansiyon, obezite ve intrinsik SA hastalıkları gibi durumlardan etkilenir [61].

SV diyastol sırasında SA, açılan mitral kapak yoluyla SV basıncına direkt maruz kalır. Azalan SV kompliyansında atım volümünün devamı için sol atriyal basıncı ve atriyal katkı artar [61]. SV diyastolik disfonksiyonda SA'un SV doluşuna olan katkısı artar. SV diyastolik fonksiyon bozukluğunun sık görülebildiği; iskemik kalp hastalığı, hipertansiyon, DM, obezite ve yaşlanma durumlarında SA'un SV doluşuna katkısı önemli hale gelir [63], [64]. SV doluşuna katkısı; SA'un ventriküler sistol sırasındaki depo fonksiyonu, erken diyastoldeki pasif konduit fonksiyonu ve geç diyastoldeki aktif pompa fonksiyonu ile düzenlenir. SA mekanik boşaltım fonksiyonları SV disfonksiyonu gelişen ventriküler esnekliğinin azaldığı hastalarda daha da önemli olur [60]. SV diyastolik fonksiyonlarının bozulduğu sistemik hipertansiyon ve yaşlılık gibi durumlarda erken diyastolde pasif doluşun azalmasına rağmen geç diyastolde aktif atriyal boşalmanın yeterli debiyi devam ettirdiği saptanmıştır [65]. 2D EKO'da SA boşluk hacmi apikal-dört boşluk ve apikal-iki boşluk görüntülerden iki planlı yaklaşım ile hesaplanır. SA alanı ise mitral kapak açılmadan önce, end-diyastolde, hacmin en büyük olduğu yerde hesaplanmalıdır [66]. Ancak iki boyutlu ekokardiyografik görüntüleme, kalbin kompleks üç boyutlu yapılarını değerlendirmede ve yorumlamada henüz yetersiz kalmaktadır.

## **2.5. Üç Boyutlu Ekokardiyografi (3D EKO)**

### **2.5.1. 3D Ekokardiyografinin Tanımı ve Gelişme Süreci**

Kalbin kompleks üç boyutlu yapılarını değerlendirmede ve yorumlamada 2D EKO ile yapılan görüntüleme yetersiz kalmaktadır ve bu nedenle sonuçları yorumlayan kişiler arası birtakım yorum farkları ve dolayısıyla da hatalar meydana gelebilmektedir. 3D EKO'nun klinik pratikte kullanılması ile yorum farklarına bağlı olarak hata yapma olasılığı en az düzeye inmiştir. Klinisyenler, 3D hacimsel görüntüler eşliğinde boşluk hacimleri hakkında ve intrakardiyak yapıların geometrik ilişkileri hakkında daha güvenilir ve kesin ölçümler yapabilme ve daha ayrıntılı bilgi alma olanağı bulabilmişlerdir [67]. Zaman içinde Doppler görüntülemesi ile de desteklenen 2D EKO, ne yazık ki üç boyutlu yapılar hakkında yeterince bilgi vermekten ve açıklayıcı olmaktan uzak olduğundan klinisyenler arasında yorum farkları ve hatalara sebep olmuştur. 3D görüntülemenin önemini ve gerekliliğini tüm bu nedenler açıkça ortaya koymaktadır.

3D EKO çok yavaş gelişim göstermiştir ve ilk olarak 1970'lerin başında kullanılmaya başlanmıştır [68]. Başlangıçta kullanım alanı, birçok kesitsel görüntü kullanılarak elde edilen SV hacimleriyle (elle işaretleme yolu ile) sınırlıydı. Bu şekilde kardiyak yapılar veya hemodinami hakkında bilgi sahibi olmak mümkün olmadığı gibi bu görüntüler ayrıca da çok kısıtlı volümetrik bilgi vermiştir. İlk 3D EKO cihazları hareket kabiliyetinden yoksun, çok büyük ebatlı cihazlar olup kesitsel görüntülerin kaydı ve üç boyutlu yapılandırma ayrı ayrı yapılmak zorundaydı. Bugün ise üç-dört kalp atımından bile 3D görüntü elde edilebilmektedir.

### **2.5.2. Üç Boyutlu Ekokardiyografinin Temel Prensipleri**

Üç boyutlu ekokardiyografik görüntülerin oluşum aşamaları bilgilerin (data) toplanması, post-processing, görüntü oluşturulması olmak üzere üç etaptan oluşur [69].

#### **2.5.2.1. Bilgilerin Toplanması (Data Toplanması)**

İki yolla bilgi toplama yapılabilir. İlk yol off-line toplama da denen çevrim dışı üç boyutlu yapılandırmadır. İkinci yöntem ise hacimsel üç boyutlu görüntülemedir. Hacimsel üç boyutlu görüntüleme halen kullanılmakta olan görüntülemedir.

### 2.5.2.1.1. Çevrim Dışı (Off-Line) Üç Boyutlu Yapılandırma

Bu yapılandırmada alınan görüntüler başka bir bilgisayarda toplanır ve yapılandırmayı bu bilgisayar tarafından yapılır. Free-Hand ve Sequential olmak üzere iki türlü kayıt ve bilgi toplama yöntemi bulunmaktadır:

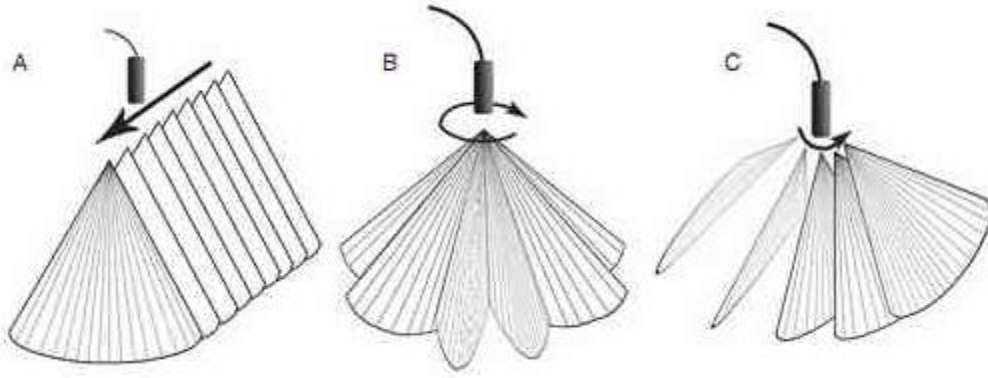
**Free Hand Tarama:** Bu yöntemde probun serbest hareket ettirilmesi ile elde edilen rastgele görüntülerin birleştirilmesi ile kayıtlar elde edilir. Bu yöntemin avantajlı yönü mümkün olan herhangi bir eko penceresinden kesitsel görüntülerin elde edilebilmesidir. Dezavantajı ise, görüntüleme düzlemleri arasındaki büyük boşluklar sebebiyle endokardiyal sınırların belirlenmesinde güçlükler yol açabilmesidir. Ek olarak, bir diğer dezavantajı da EKG ile tarayıcı örneklem kesitleri arasında senkronizasyon olmadığından üç boyutlu yeniden yapılandırma hatalarıyla çok defa karşılaşılabilir [70].

**Sequential Tarama:** Lineer, rotasyonel ve yelpaze şeklinde olmak üzere üç şekilde bu tarama yönteminde kullanılabilir:

**a. Doğrusal (Lineer) Tarama:** Bu yöntem esas olarak bilgisayarlı tomografide kullanılan tarama tekniği ile benzerdir. Transduser bir motor tarafından görüntülenecek düzlem boyunca eşit adımlarla hareket ettirilir. Paralel görüntüler üç boyutlu görüntüler oluşturacak şekilde toplanıp tekrar rekonstrüksiyon yapılır. Bu yöntem geniş akustik pencere gerektirdiğinden periferik damarlar ve abdominal yapılar için kullanışlıdır. Kardiyak yapıları görüntülemek için çok uygun değildir. İnvasküler ultrason cihazlarında bu yöntem halihazırda kullanılmaktadır.

**b. Rotasyonel Tarama:** En sık kullanılan yöntemdir. Lineer taramaya göre daha küçük akustik pencere kullanılması en büyük avantajıdır [71]. Kardiyak yapıların koni şeklinde 360 derecelik görüntüsü transduser sabit bir eksen boyunca döndürülerek oluşturulur. Nonizotropik çözünürlük ve orta hat artefaktı ise dezavantajlarıdır.

**c.Yelpaze Şeklinde Tarama:** Şekil-1’de gösterildiği üzere görüntüleme düzlemi belirli açılarla yelpaze şeklinde taranarak yapının piramit şeklinde görüntüsü oluşturulur. Eğim açısı büyük olursa küçük interkostal aralıklar görüntü alınmasını zorlaştırabilir [71]. Bir diğer dezavantajı ise açının sürekli değişmesi nedeniyle Doppler ölçümlerinin yapılmasında zorluk yaşanmasıdır.



**Şekil 1:** Ardışık (Sequential) tarama yöntemleri

A: Doğrusal tarama, B: Rotasyonel tarama, C: Yelpaze şeklinde tarama

#### 2.5.2.1.2. Hacimsel Gerçek Zamanlı Üç Boyutlu Görüntüleme

Bu yöntemde çevrimdışı yöntemden farklı olarak aynı cihaz hem bilgi toplama hem de üç boyutlu yapılandırma sürecini yapar. Aynı anda birkaç düzlemde kesit alınabildiği için görüntü daha çabuk ve daha az artefaktla yapılandırılabilir. 3D yapılandırma için, yaklaşık dört kalp siklusu boyunca elde edilen görüntüler yeterlidir. Prob kullanılarak dar-açılı ve geniş-açılı görüntüleme ile yakın odaklama yapılabilir. Geniş-açılı görüntülemelerde tüm SV görüntülenerek global ve segmenter duvar hareketlerinin analizleri yapılabilir. Dar açılı görüntüleme ise kalp kapakları ayrıntılı olarak üç boyutlu şekilde görüntülenebilir. Aynı zamanda matris prob kullanılarak ilgilenilen alanın birbirine dik iki boyutlu kesitleri aynı anda görüntülenebilir.

### **2.5.2.2. Post-Processing**

Görüntülerin yapılandırılması üç boyutlu olacak şekilde dijital olarak yeniden yapılır. Çeşitli kaydırma yöntemleri kullanılarak sektörler arasındaki boşluklar doldurulur. Görüntü filtreleri ve görüntü yumuşatma algoritmaları kullanılarak görüntü ve hareket artefaktları düzeltilir. Alınan üç boyutlu görüntülere her açıdan hacimsel 3D yapılandırma sayesinde bakılabilir ve her seviyede kesit alınabilir. Görüntülerden gereksiz kısımlar atılarak intrakardiyak yapıların direkt olarak görüntülemek ve anatomik oryantasyonlarını direkt olarak izlemek mümkün hale gelir [72]. Kardiyak kitle, alan ve hacimlerin sayısal analizi iki boyutlu kesitlerde manuel ölçümlerle mümkündür. Zaman alıcı olması ve kişiden kişiye farklılıklar göstermesi nedeniyle bu yöntem üç boyutlu ölçümler kadar etkin değildir. Kardiyak hacimlerin girişimsel bir işlem uygulamadan ölçümü klinik uygulamada çok önem arz etmesine rağmen üç boyutlu kompleks akım dinamiklerinin iki boyutlu görüntülenmesi ölçümlerin hassasiyetini azaltır. Bu sebeple üç boyutlu görüntülemenin ileride klinikte vazgeçilemeyecek önemde bir modalite olacaktır [73].

### **2.5.2.3. Görüntülerin Oluşturulması ve Analizi**

Son olarak esasta üç boyutlu görüntülerin oluşturulması için veriler ya istenilen düzlemde kesitsel iki boyutlu görüntü olarak veya hacimsel üç boyutlu veriler üzerinde kesişen gridler olarak başlıca iki yöntemle elde edilmektedir.

### **2.5.3. Üç Boyutlu Ekokardiyografinin Avantajları ve Dezavantajları**

#### **2.5.3.1. Avantajları**

2D EKO'da hacim ölçümleri, geometrik varsayımlara dayanmaktadır üç boyutlu olarak hesap hesaplamak için formüller ( Simpsons yöntemi gibi) kullanılmaktadır. 3 boyutlu hacim bulunmasında ise bir geometrik varsayım gerekmez ve kalp yapıları orijinal haliyle taranır [74]. 2D EKO'da hacim hesaplamasını yanıltan görüntüyü olduğundan küçük gösterme problemi 3D EKO'da olmaz [75]. Buna rağmen 3D

EKO'da veriler yine de genelde 2 boyutludur, çünkü 2D düzlemlerde endokardiyal konturlar belirlenip model bazlı hacim hesaplamaları yapılmaktadır [76]. 3D EKO'nun 2 boyutludan üstünlüğü ayrıca perikardiyal efüzyon, intrakardiyak kitleler, defektler ve endokardiyal yüzeylerin değerlendirilmesinde de kendini gösterir [77].

3D EKO'da hacim ölçümleri elle işaretlendiğinden ve zaman alıcı olduğu için geçerli hacim ölçüm araçları otomatik 3 boyutlu yüzey algılama algoritmalarına dayanmalıdır. Günümüzde bu araçlar bir kaç dakika içinde yarı otomatik 3D tabanlı diyastol sonu hacim, sistol sonu hacim ve ejeksiyon fraksiyonu ölçümlerini yüksek doğruluk, verimlilik, tekrarlanabilirlik ve güvenilirlikle sağlarlar [78]. 3D ölçümler 2D EKO'da olduğundan daha fazla tekrarlanabilir olup hatta MR kadar bile tekrarlanabilir [79]. Ayrıca 3D EKO ile hesaplanan hacimlerin diğer altın standart yöntemler ile oldukça korele olduğu gösterilmiştir [80], [81].

#### **2.5.3.2. Dezavantajları**

3D EKO ile ölçülen SV hacimlerinin kardiyak MR ile karşılaştırıldığında düşük olduğu bildirilmiştir. Bu durumun sebeplerinden birisi halen kullanılan 3D sistemlerinin uzaysal ve kontrast çözünürlüğü endokardiyal trabekül sınırlarını tam belirlemek için yeterli değildir. Klinik yaklaşım trabekülleri hacme dâhil etmektir. Endokardiyal sınırlarda yaklaşık 1 mm artışın hacim tahmininde yaklaşık % 10 gibi ciddi bir değişikliğe neden olduğunu göstermektedir. Bu durumu yenmek için araştırmacılar endokardiyal sınırları mümkün olduğunca dıştan çizmektedirler [82]. Üç boyutlu ekokardiyografi anatomi ve fonksiyonlar hakkında detaylı bilgi vermesine rağmen bu görüntülerin solunum ve kalbin hareket artefaktlarından etkilenmesi dezavantajları arasındadır. Hastaların uzun süre aynı pozisyonda kalamaması, aritmi, taşikardi, görüntü kalitesini olumsuz etkiler. Temelde bir ultrasonik görüntüleme yöntemi olması nedeniyle ultrason dalgasını etkileyen metalik protezler, yüksek yansıtıcı yapılar, saçılma ve yansıma artefaktları görüntü kalitesini sınırlayan etkenlerdir.

#### **2.6. N-Terminal Pro-Atriyal Natriüretik Peptid ve ANP**

Fare atriyal miyositlerinde görülen bir peptid olan ANP ilk olarak 1981 yılında izole edilmiştir. Şimdiye dek ANP'nin birçok farklı formu izole edilmiştir. BNP ve C-tip natriüretik peptid (CNP) ile birlikte bu üç peptide “natriüretik peptidler” denmektedir [83]. Periferde ANP ve BNP kalp miyositlerince salgılanırken, CNP ise daha çok endotel kaynaklıdır.

### **2.6.1. Atriyal Natriüretik Peptidin Tanımı ve Yapısı**

ANP peptid yapısında bir hormon olup en çok sağ atriyumda üretilir. SV disfonksiyonu ve sol ventriküler hipertrofide ise ventrikül dokusundan da üretilebilir. Bu hormonun natriüretik, diüretik ve vazodilatatör etkileri vardır [84]. ANP salınımı için başlıca uyarıcı artmış intravasküler hacmi gösteren artmış atriyal duvar gerilimidir. Ek olarak, bazı hormonlar da ANP sekresyonunu direkt uyarır. ANP, atriyumdaki miyositler içinde bulunan granüllerde depolanır. İlk oluştuğunda 126 aminoasit dizisine sahip pro-atriyal natriüretik peptid (proANP) atriyopeptidaz adı verilen membran bağımlı bir proteaz tarafından 98 aminoasitten oluşan amino-terminal-uç ve 28 aminoasitten oluşan karboksi-terminal-uç olarak iki ayrı uca parçalanır. fizyolojik olarak aktif olan hormon 28 aminoasitten oluşan karboksi-terminal-ANP'dir [85].

Atriyumda 126 aminoasitli bir prohormon olarak bulunan ANP, dolaşıma 28 aminoasitli olarak salınmaktadır. Esas olarak atriyal dokuda olmakla birlikte, az miktarda ventrikül, beyin, hipofiz ve böbreklerde de salındığı bilinmektedir [85]. İnsan plazmasında ANP'nin ortalama konsantrasyonu 65ng/l'dir [86]. 17 aminoasitten oluşan bir halka apısında olup fenilalanin ve serin ANP'nin biyolojik aktivitesi için çok önemlidir zira zincirden çıkarılırsa ANP natriüretik, diüretik, vazodilatör ve aldosteron inhibe edici özelliklerini büyük oranda kaybeder [87]. Ayrıca ANP'nin yarı ömrü çok kısa olup 17 saniye ile 2.5 dakika arasındadır.

ANP natriürezin ve vazodilatasyonun güçlü bir mediyatörüdür [84]. ANP dolaşımdan hemen temizlendiği için daha uzun süreli ve güçlü natriüretik etkisi olan N-terminal proANP fragmanı (NT-proANP) dolaşımda uzun süre stabil olarak kalmakta ve ANP'den daha yüksek konsantrasyonlarda izlenmektedir [88]. Bu sebeple periferik



kandaki ölçülen NT-proANP düzeyleri ANP'ye göre daha az dalgalanmaya eğilimlidir. Bu sebeple NT-proANP, ANP'ye göre daha güvenilir bir ölçüm parametresidir. Kısacası, ANP'nin yarılanma ömrü kısa olduğundan ve dolaşımında çok kısa süre kaldığından ANP ölçüm parametresi olarak yarılanma ömrü kendinden daha uzun olan NT-proANP düzeyi önerilir.

### **2.6.2. Atriyal Natriüretik Peptid Reseptörleri**

3 tip natriüretik peptid reseptörü vardır (NPR-A, NPR-B ve NPR-C ). NPR-A ve NPR-B guanilat siklaz yolunu kullanır iken NPR-C ise lizozomal degradasyon yolunu kullanır. Büyük kan damarlarında yoğunlukla NPR-A bulunur iken beyinde daha çok NPR-B reseptörleri vardır. NPR-A reseptörüne en yüksek afinite öncelikle ANP'de, ikinci olarak BNP'de ve en az da CNP'dedir. NPR-B'ye olan afinite sırası ise tam terstir. NPR-C ise natriüretik peptidlerin fizyolojik etkilerinden sorumlu olmadığı düşünülen son reseptör tipidir. Ayrıca, böbrek içinde glomerüllerde, merkezi sinir sisteminin farklı bölgelerinde, trombositlerde, düz kaslarda, adrenal zona glomeruloza'da da ANP'ye ait reseptörler izlenmiştir.

ANP etkisini adenilat siklaz aktivitesini inhibe edip guanilat siklazı stimüle ederek yapar ve ayrıca ikinci haberci sistemler ANP'nin hedef dokularda etkili olmasına yardımcı olur. ANP reseptör birleşmesiyle guanilat siklaz aktive olup siklik guanozin monofosfat (c-GMP) miktarı artar ve siklik adenozin monofosfat düşüşüne yol açan adenilat siklaz inhibisyonu meydana gelir. ANP, Na/K-ATPaz aktivitesine hedef aldığı hiçbir dokuda etki etmez [87].

### **2.6.3. Plazma Atriyal Natriüretik Peptid Düzeyini Arttıran Durumlar**

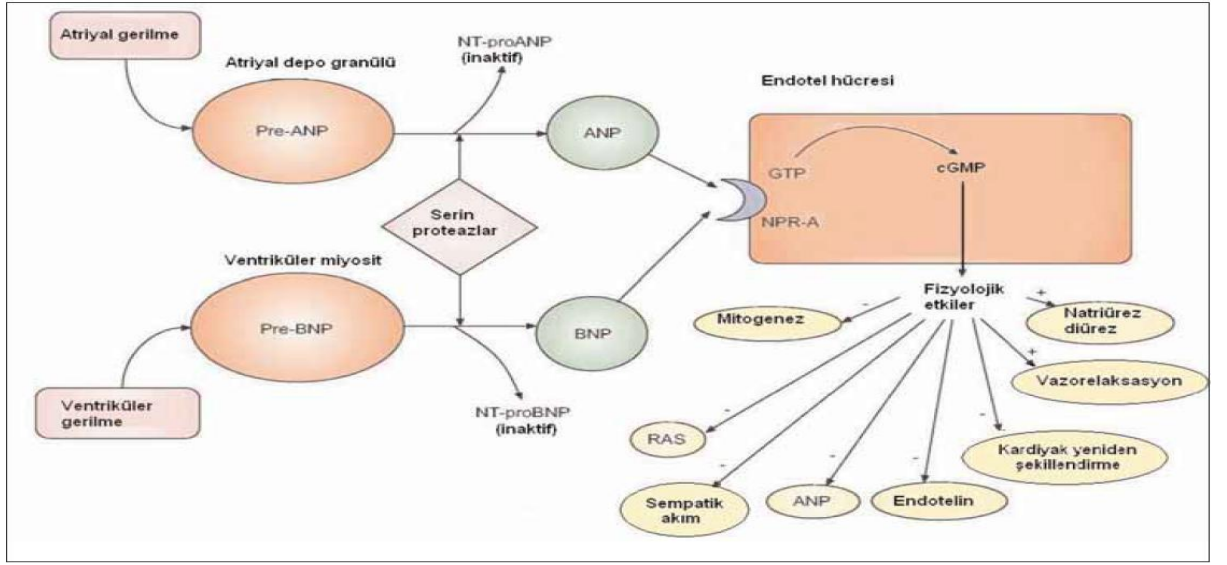
İntravasküler volüm artışı sağ atriyumda distansiyona neden olup ve sağ atriyumdan ANP salınımına sebep olmaktadır. Sağ atriyum basıncı ve ANP seviyeleri arasında pozitif bir ilişki olduğu bulunmuştur [89]. Sağlıklı insanlardaki plazmada ANP düzeyini arttıran sebepler şunlardır: sıvı volümünün pozisyon değişikliği neticesinde merkeze kayması (yatma vs...), intravenöz yoldan tuzlu su verilmesi, sodyum alımının

bir anda artması, kan basıncında ani olarak meydana gelen yükselme sonucunda sistolik duvar geriliminin artışı ve bunun yanı sıra glukokortikoidler, androjenler ve tiroid gibi hormonların atriyum hücrelerini uyarması. ANP'nin plazma düzeyinin yükseldiği hastalıklar ise esansiyel hipertansiyon, konjestif kalp yetersizliği, kronik böbrek yetersizliği, karaciğer sirozu, atriyal fibrilasyon ve diğer atriyal aritmilerdir [90].

#### **2.6.4. Atriyal Natriüretik Peptidin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri**

SV end-diyastolik basıncı ve atriyal çapta özellikle kardiyak dekompanseasyon durumlarında artış olur ve ANP sistemi bu yolla aktive olur. Ayrıca atriyal fibrilasyon, atriyal taşikardi gibi durumlarda atriyal basınçta meydana gelen artış sonucu ANP düzeyi artar [90]. ANP, özellikle konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda atım hacmi, kalp debisi, ejeksiyon fraksiyonu ve ejeksiyon hızında ciddi bir artış yaparken sağ atriyum basıncı ve pulmoner arter basıncında ise düşme meydana getirir [91].

Ayrıca yaşın artmasına bağlı olarak esansiyel hipertansiyonlu bireylerde ANP düzeyinin normotansiflere göre daha anlamlı oranda arttığı bulunmuştur [92]. ANP ayrıca kan basıncını da düşürür. ANP'nin uzun süreli düşük doz infüzyonu sonucu semptomatik hipotansiyon gelişebilir [93]. Bu etkisini damar düz kasının vazokonstriktör ajanlara verdiği cevabı azaltarak yapar. Renin salınımını da inhibe eder. Etki olarak anjiyotensin ve aldosteronun tersi yönde olan bir etki gösterir. Bu etkileri yoluyla toplamda su retansiyonunu azaltıp hacim genişlemesinin önüne geçer. Özetle Şekil 2'de natriüretik peptitlerin sentezi ve fizyolojik etkileri kısaca özetlenmiştir.



**Şekil 2:** Natriüretik peptid sisteminin çalışması

ANP: Atriyal natriüretik peptid, NT-proANP: N-terminal pro-ANP, BNP: Beyin natriüretik peptid; NT-proBNP: N-terminal pro-BNP, NPR-A: Natriüretik peptid reseptörü A, RAS: Renin-anjiotensin sistemi.

### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

#### **3.1. Hasta ve Kontrol Grubu**

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne Ocak 2012 – Eylül 2012 tarihleri arasında OGTT tetkiki yaptırmak üzere başvuran hastalar çalışma grubuna alındı. Hastalardan 2'sinin koroner arter hastalığı anamnezinin olması, 3 hastada SV hipertrofisi saptanması, 2 hastada ejeksiyon fraksiyonunun <%55 saptanması, 1 hastada aort darlığı ve 4 hastada da hipertansiyon olması nedeniyle toplam 12 hasta çalışmadan dışlandı. Toplam 84 birey hasta grubuna veya kontrol grubuna bülünüp, araştırma amacı ve protokolü hakkında ayrıntılı bilgi verilip, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü oluru alınarak çalışmaya dahil edildi.

Hasta seçiminde OGTT sonucu BGT olan hastalar bir grubu, olmayan hastalar diğer grubu (kontrol grubu) oluşturacak şekilde iki grup belirlendi. Çalışma protokolü için İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan izin alındı.

#### **3.1.1. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri**

1. 18 yaş ve üzerinde olma.

2. 75 g OGTT 120. dakika değeri 140-200 mg/dl arasında olması.
3. Değerlendirme sırasında çekilen EKG’de sinüs ritmi saptanması.
4. Ekokardiyografik incelemede SV ejeksiyon fraksiyonunun  $\geq$  %55 olması.
5. Aydınlatılmış onamın alınmış olması.

### **3.1.2. Araştırmadan Dışlanma Kriterleri**

1. Kardiyovasküler hastalık öyküsünün olması.
2. Diyastolik Disfonksiyon yapabilecek diğer nedenlerin bulunması (örn: hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, KAH, aort darlığı vb... ).
3. Ekokardiyografik incelemede SV ejeksiyon fraksiyonunun  $<$  %55 olması veya SV hipertrofisi olması veya bölgesel duvar hareket kusuru olması veya orta-ciddi kapak hastalığı olması.
4. Açlık kan glukoz değerinin 126 mg/dl ve üzerinde olması.
5. 75 g OGTT 120. dakika değerinin 200 mg/dl ve üzerinde olması.
6. Çalışma için bilgilendirilmiş gönüllü onam verilmemesi.

### **3.2. Fizik Muayene**

Hasta ve kontrol grubunun tümünün detaylı öykü ve genel fizik muayene ve kardiyovasküler fizik muayene değerlendirmesi yapılmıştır. Boy, vücut ağırlığı, bel çevresi ve kalça çevresi aynı araştırmacı tarafından ölçülmüştür. Kan basıncı ölçümü sabah saatlerinde, en az 10 dakika ve yeterli süre istirahat sonrasında, oturur pozisyonda, sağ koldan, civalı tansiyon aleti ile yapılmış ve Joint National Committee (JNC) VII raporu değerlendirmede esas alınmıştır [94].

### **3.3. OGTT**

OGTT, üç gün karbohidrat içeriği normal beslenme sonrasında, saat 09:00’da, başlangıç glukoz ölçümü için kan alınmasından sonra, 75 gr glukoz solusyonunun (%25 dextroz 300 cc) 5 dakikada içirilmesi ve 120 dakika sonra tekrar kan şekerinin ölçülmesi yöntemiyle yapılmıştır. BGT 120.dk ölçümünde kan şekerinin 140-200 mg/dL arasında olması şeklinde tanımlanmıştır.

### 3.4. Transtorasik Ekokardiyografik Değerlendirme

Çalışmaya alınan tüm hastaların ekokardiyografik değerlendirmeleri (Philips Ultrasound M2540A, Philips Medical Systems, USA) marka ekokardiografi cihazı kullanılarak 2.5 MHz'lik proba gerçekleştirildi. Sol yan yatar pozisyonda, parasternal uzun ve kısa aks, apikal 4 boşluk ve 2 boşluk görüntüleri alındı. Olguların ekokardiyografileri aynı kardiyolog tarafından yapıldı. Transtorasik ekokardiyografik ölçümler ADA ve ESC Kalp Boşlukları Ölçüm Kılavuzu'na uygun olarak yapıldı [62]. Olgular sırasıyla önce M-mod sonrasında 2D EKO incelemelerine tabi tutuldular. M-mod değerlendirmede mitral kapak düzeyinde ventrikül uzun aksına dik olarak SV diyastol sonu çapı, SV sistol sonu çapı, interventriküler septum kalınlığı ve parasternal uzun aks görüntülerde posterior duvar kalınlığı ölçüldü. Ayrıca apikal 4 boşluk ve 2 boşluk görüntülerden diyastol ve sistol sonunda endokardial sınırlar manuel olarak çizildi. İki boşluk ve dört boşluk diyastol ve sistol sonu hacimleri, kardiyak output ve ejeksiyon fraksiyonu modifiye Simpson metoduna göre hesaplandı.

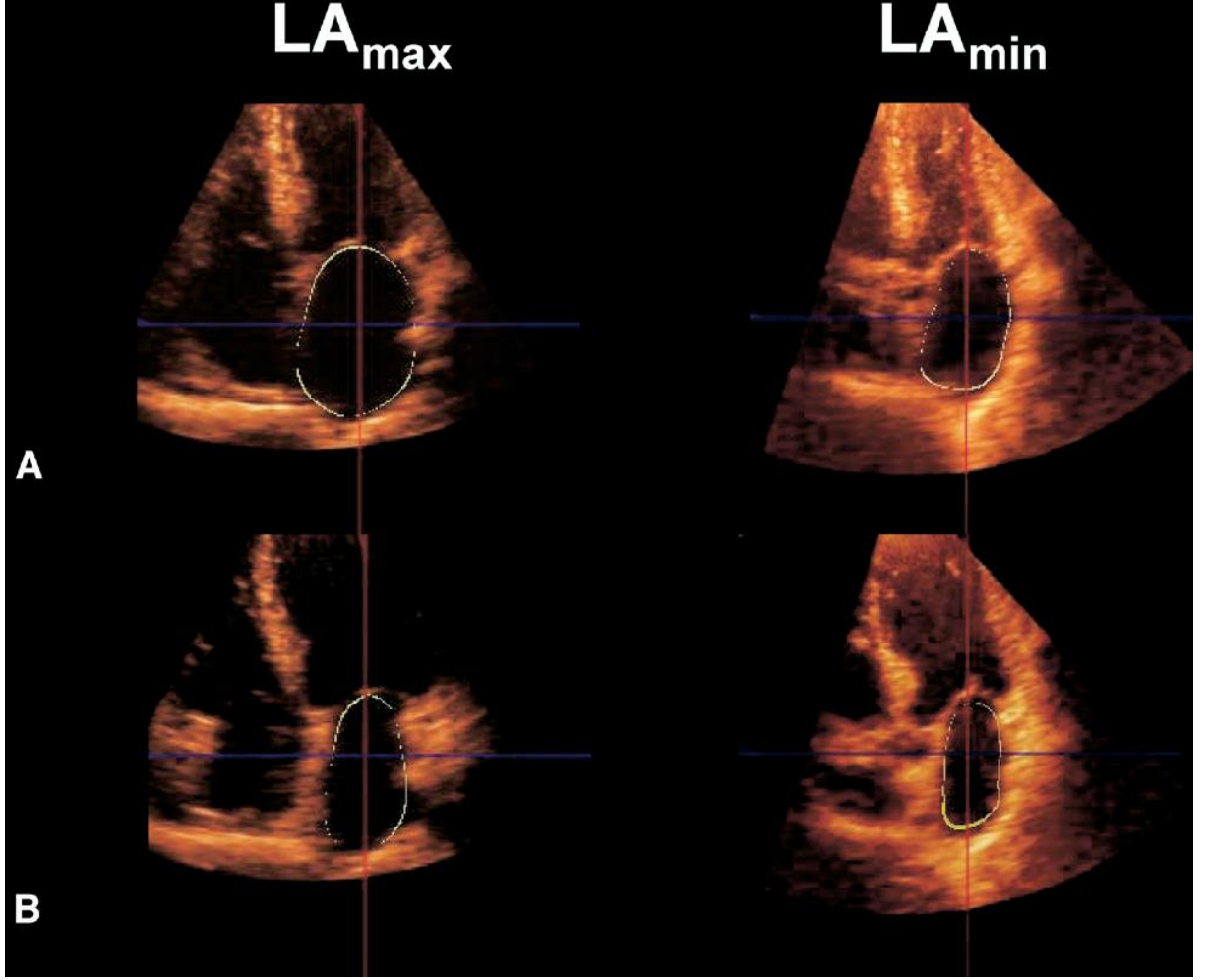
Diyastolik fonksiyonlar mitral kapaktan alınan PW ve doku Doppler ölçümleri ile değerlendirildi. E ve A dalgalarının maksimum hızları cm/sn olarak ve E dalgasının deselerasyon zamanı ise milisaniye (msn) olarak hesaplandı. Apikal dört boşluk kesitlerden doku Doppleri ile mitral lateral ve septal anulus Em, Am dalga hızları cm/sn olarak ölçüldü. Apikal dört boşluk kesitten izovolümik gevşeme zamanı msn olarak ölçüldü. Psödonormal diyastolik paterni varlığını değerlendirmek için valsalva manevrası ile transmitral akımlar tekrar ölçüldü. Diyastolik disfonksiyon değerlendirilmesi 2009 EAE/ASE diyastolik disfonksiyon kılavuzu doğrultusunda yapıldı [95]. Mitral akım parametreleri ekspiryumun sonunda ve en az 3 kardiyak siklusun ortalaması alınarak değerlendirildi. Valsalva manevrası yapılırken E dalgasının tepe hızında 20 cm/s'den daha fazla bir azalma sağlandığında E/A oranına tekrar bakıldı. Valsalva ile E/A değişim oranı  $\geq$  %50 ise diyastolik disfonksiyon olarak değerlendirildi. Diyastolik fonksiyonu değerlendirmede daha hassas olması nedeniyle doku Doppler parametreleri kullanıldı. Mitral kapakların septum ve lateral duvara tutunduğu yerin yaklaşık 1cm üstünden doku Doppler kayıtları alındı.

### **3.5. Gerçek Zamanlı 3 Boyutlu Ekokardiyografik Değerlendirme**

EKG monitorizasyonu her hastaya yapıldı. X3 matrix-array transducer (1-3 MHz) ile hastalara ekspiryumun sonunda nefesleri tutturularak ardışık 4 kardiyak atım boyunca gerçek zamanlı piramit şeklinde volümetrik veriler alındı. Görüntüler apikal 2 ve apikal 4 boşluk açılarında değerlendirilmek üzere CD'ye kayıt edildi.

#### **3.5.1. SA Volümünün 3 Boyutlu Olarak Hesaplanması**

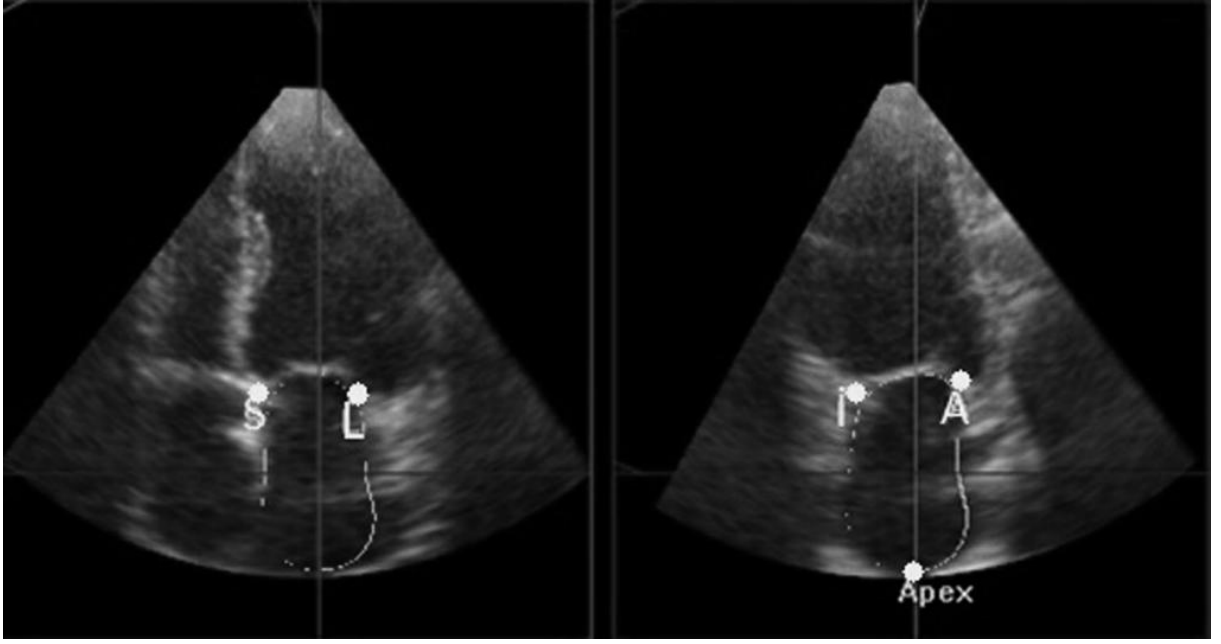
Kaydedilmiş olan apikal dört boşluk ve iki boşluk görüntüler Philips Medical Systems (QLab-Philips version 7.1) yazılımı kullanılarak hastaların klinik bilgilerinden ve 2 boyutlu ekokardiyografi sonuçlarından haberi olmayan iki gözlemci tarafından analiz edildi. Şekil 3'te gösterildiği üzere ilk olarak SA diyastol sonu en büyük volümü ve SA sistol sonu en küçük volümü belirlendi.



**Şekil 3:** 3D EKO ile SA maksimum ve minimum völüm değerlerinin hesaplanması  
LAmaks: SA maksimum volümü, LAmin: SA minimum volümü.

Belirlenen diyastol ve sistol sonu volümlerinden mitral kapağın atriyal yüzünde Şekil 4'te gösterildiği üzere anterior (A), inferior (I), lateral (L), septal (S) ve sol atriyum apeksi (Apeks) olmak üzere ayrı ayrı beş referans nokta belirlendi.

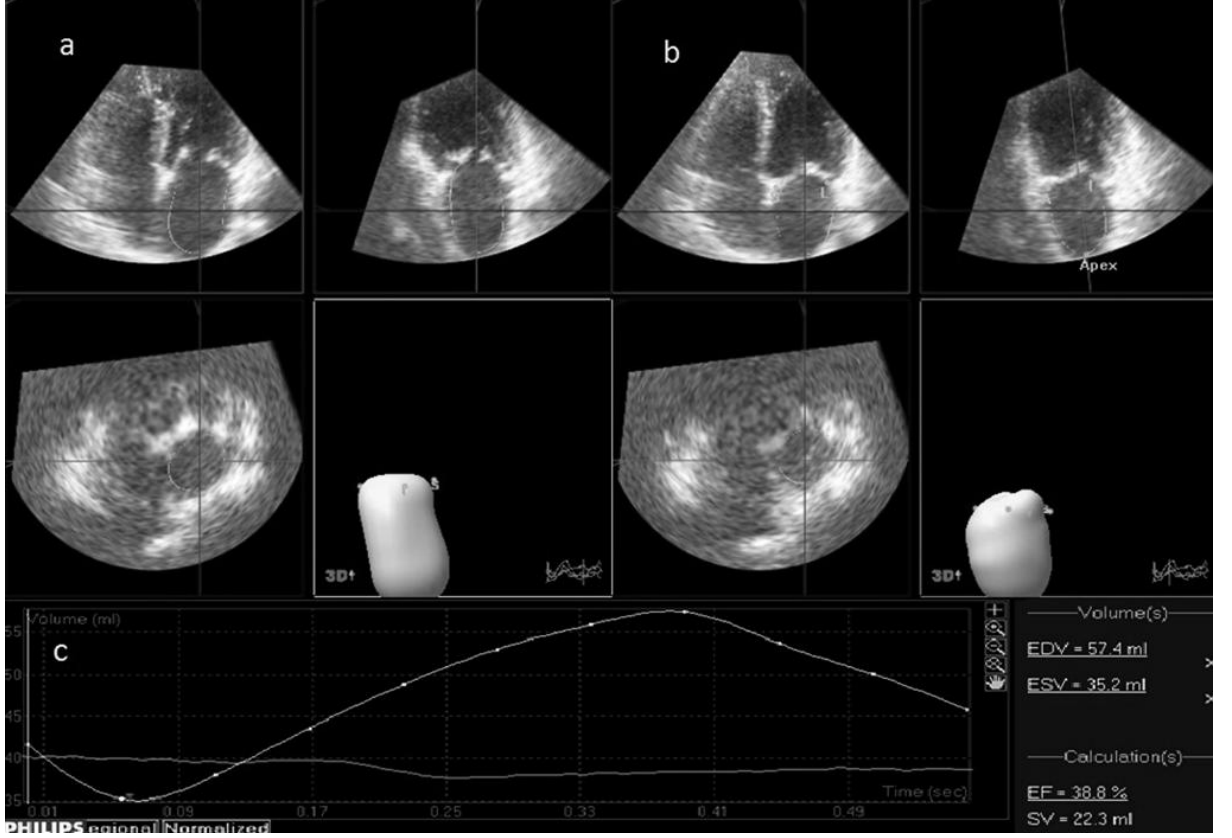




**Şekil 4:** Sol atriyumda referans noktalarının sırası ile belirlenmesi

S: Septal, L: Lateral, İ: İnférieur, A: Anterior, Apex: SA apeksi

Bu noktalar belirlendikten sonra yazılım programı ile otomatik olarak her bir film karesi (frame) için endokardiyal sınır belirlendi. İhtiyaç duyulması halinde bu sınırı tekrar kendimiz belirledik. Bu değerlendirmede SA apendiksi ve pulmoner venler ölçülmedi. Şekil 5'te gösterildiği üzere bu sınırlar belirlendikten sonra yazılım ile şu parametreler otomatik olarak hesaplandı: SA maksimum volümü (Vmaks), sistol sonunda mitral kapak açılmadan hemen öncesi olan en büyük volüm; SA minimum volümü (Vmin), diyastol sonunda mitral kapak kapanmadan hemen öncesi olan SA en küçük volümü; atriyal kontraksiyon öncesi volüm (VpreA), mitral kapak tekrar açılmadan önceki volüm.



**Şekil 5:** Sol atriyumun gerçek zamanlı üç boyutlu ekokardiyografik görüntüleri

a) SA diyastol sonu volümü b) SA sistol sonu volümü c) Zaman-volüm eğrisi EDV: SA end-diyastolik volümü, ESV: SA sistol sonu volümü, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, SV: Atım volümü

Bu ölçümler yapıldıktan sonra belirlenmiş formüller ile SA fonksiyonları hesaplandı [63]. Buna göre aşağıdaki formüller kullanılarak SA volüm parametre değerleri elde edildi.

1. SA Total Strok Volümü (TSV):  $V_{maks} - V_{min}$ .
2. SA Total Boşalma Fraksiyonu (TEF):  $TSV/V_{maks} \times 100$ .
3. SA Aktif Strok Volümü (ASV):  $V_{preA} - V_{min}$ .
4. SA Aktif Boşalma Fraksiyonu (AEF):  $ASV/V_{preA} \times 100$ .
5. SA Pasif Boşalma Fraksiyonu (PEF):  $(V_{maks} - V_{preA})/V_{maks} \times 100$ .
6. SA Ekspansiyon İndeksi (EI):  $TSV/V_{min} \times 100$ .
7. SA maksimum volüm indeksi (SAVI):  $V_{maks}/V_{ucut\ Yuzey\ Alanı}$ .

Maksimum SA hacmi mitral kapağın açılmasından hemen önce ölçüldü. Minimum SA hacmi mitral kapak kapalıyken ölçüldü. Atriyum kontraksiyonundan önceki sol atriyal hacim mitral kapağın tekrar açılmasından hemen önce ölçüldü. Toplam sol atriyal boşalma hacmi, rezervuar hacmin tahmini değeridir; maksimum ve minimum hacimler arasındaki farka eşit olacak şekilde hesaplandı. Toplam sol atriyal boşalma fraksiyonu, toplam sol atriyal boşalma hacminin maksimum SA hacmine oranının yüzdesi olacak şekilde hesaplandı. Sol atriyal pasif boşalma hacmi, maksimum SA hacmi ile atriyum kontraksiyonundan önceki sol atriyal hacim arasındaki farktan hesaplandı. Sol atriyal aktif boşalma (kontraktıl) hacmi, atriyum kontraksiyonundan önceki sol atriyal hacim ile minimum SA hacmi arasındaki farktan hesaplandı. Sol atriyal iletim hacmi (SA conduit volümü), SV atım hacmi ile toplam sol atriyal boşalma hacmi arasındaki fark olarak alındı.

### **3.6. NT-proANP Düzeylerinin ve Diğer Parametrelerin Ölçülmesi**

NT-proANP ölçümleri için gerekli kan örnekleri, hastaneye müracaatın ilk 12 saatinde, antekübital venden supin pozisyonda EDTA'lı tüplere (her hastadan 3ml kan numunesi içeren iki tüp) alındı. Tüpler, buz aküleri arasında 20 dakika içinde İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Biyokimya laboratuvarına götürüldü. Soğutmalı santrifüjde  $4\pm 2^{\circ}\text{C}$  derecede 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek plazma elde edildi. Plazma örnekleri (200  $\mu\text{l}$ ) her vaka için çift olarak ependorf kapaklı tüplere alındı ve  $-80^{\circ}\text{C}$  derecede saklandı. Plazma NT-proANP düzeyi ELISA yöntemi ile ticari olarak mevcut bir kit (Enzyme Immunoassay For The Quantitative Determination Of Human proANP(1-98) In EDTA Plasma, Heparin Plasma, Urine Or Cell Culture Supernatants. Cat. No. BI-20892, Biomedica, Wien, Avusturya) kullanılarak İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Biyokimya laboratuvarında çalışıldı.

İnsülin duyarlılığı ise HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance Model) yöntemi ( $\text{HOMA-IR} = \frac{\text{açlık insülini } (\mu\text{U/ml}) \times \text{açlık glukozu (mg/dl)}}{405}$ ) ile hesaplandı [96].

### 3.7. İstatistiksel Analiz

Kontrol ve hasta gruplarının karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren sayısal değişkenler için bağımsız gruplarda independent-t testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren bu değişkenler için tanımlayıcı olarak ortalama ve standart sapma verildi. Normal dağılım göstermeyen değişkenler açısından iki grubun karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bu değişkenlerin tanımlanması için ortanca, minimum ve maksimum değerler kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak tanımlanırken, karşılaştırma için ki-kare testi kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler yönü ve kuvveti saçılım grafiği ve Pearson korelasyon katsayısı ile incelendi. NT-proANP değerlerinin hastalar ile sağlıklıları ayırt etmedeki performansı ise ROC analizi yardımıyla gösterildi. P değerinin  $<0.05$  olması anlamlı olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya alınan tüm bireylerin demografik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 2’de gösterilmiştir. Çalışmaya alınan gruplar arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Her iki grup cinsiyet dağılımı ve boy uzunluğu açısından da kıyaslandığında yine gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ( $p>0,05$ ). Vücut ağırlığı (kilo) açısından her iki grup değerlendirildiğinde iki grup arasındaki fark anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ). Fakat vücut kitle indeksi (VKİ) ve vücut yüzey alanı (VYA) açısından iki grup kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Hasta ve kontrol grubundaki bireyler açlık kan şekeri, kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin, hemoglobin, beyaz küre, total kolesterol, DDL, YDL, TG ve sigara kullanımı açısından da kıyaslandı. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ( $p>0,05$ ).

Prediyabetik grupta ve sağlıklı kontrol grubunda ortalama açlık glukoz değerleri sırasıyla  $104,2\pm5,6$  mg/dl ve  $94,2\pm15,2$  mg/dl olarak saptandı. Prediyabetik grupta ortalama açlık glukozu değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı ve gruplar arasındaki bu fark beklendiği üzere istatistiksel açıdan anlamlıydı ( $p<0,001$ ).

**Tablo 2:** Çalışma hastalarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Özellik	Prediyabet (n=41)		Kontrol (n=43)	p
Yaş (yıl)	52,4 ± 7,1		51,3±6,1	0,484
Cinsiyet n (%)	<b>Kadın</b>	17 (%47,1)	16 (%48,5)	0,861
	<b>Erkek</b>	24 (%51,5)	27 (%52,9)	
Sigara n (%)	<b>İçmiyor</b>	29 (%46,8)	33 (%53,2)	0,531
	<b>İçiyor</b>	12 (%54,5)	10 (%45,5)	
Boy (metre)	1,67 (1,50-1,80)		1,65 (1,55-1,85)	0,213
Vücut Kitle İndeksi (kg/m <sup>2</sup> )	27,75±2,37		27,29±2,21	0,357
Kilo (kg)	77,00±2,63		74,58±3,18	<0,001*
Açlık kan şekeri (mg/dl)	104,2±5,6		94,2±15,2	<0,001*
BUN (mg/dL)	13(8-31)		12 (6-22)	0,405
Kreatinin (mg/dL)	0,71 (0,52-1,40)		0,70 (0,53-0,97)	0,582
Total Kolesterol (mg/dL)	191,98±31,75		186,56±44,09	0,522
DDL-kolesterol (mg/dL)	122,83±25,32		120,51±36,61	0,738
YDL-kolesterol (mg/dL)	39,68±1,07		42,26±1,59	0,266
Trigliserid (mg/dl)	161,83±10,50		164,67±10,05	0,757
Hemoglobin (gr/dl)	13,82±1,65		14,27±1,01	0,144
Beyaz Küre (10 <sup>3</sup> /ml)	7,42±1,81		8,21±2,33	0,080

BUN: Kan üre nitrojeni, YDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, DDL: Düşük dansiteli lipoprotein  
Veriler ortalama±standart sapma veya medyan(min-maks) olarak tanımlandı.

\*: istatistiksel olarak anlamlı fark var (p<0.05).

Her iki grubun diyabet ile ilişkili kan parametreleri açısından karşılaştırılması Tablo 3'te gösterilmiştir. Gruplar kan insulin düzeyleri, HbA1c ve C-peptit düzeyleri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında prediyabetik gruptaki değerlerin anlamlı

olarak yüksek olduğu saptandı ( $p<0,001$ ). Grupların insülin direnci düzeyini gösteren HOMA-IR değerlerinin karşılaştırılması yine Tablo 3’de gösterilmiştir. Buna göre insülin direnci değerleri sırasıyla prediyabetik grupta  $3,26\pm1,47$  iken kontrol grubunda  $1,62\pm0,66$  olarak gözlenmiştir. Tabloda prediyabeti olan hastaların HOMA-IR değerlerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu durum istatistiksel olarak anlamlılık arz etmekteydi ( $p<0,05$ ).

**Tablo 3:** Çalışmaya alınan hastaların OGTT, kan glukoz hemostazı ve insülin rezistansı ile ilişkili değerlerinin karşılaştırılması

Özellik	Kontrol		Prediyabet		p
	Ortalama	Std. deviasyon	Ortalama	Std. deviasyon	
<b>OGTT 0.dakika (mg/dL)</b>	96,35	7,97	112,20	9,48	<0,001*
<b>OGTT 120.dakika (mg/dL)</b>	103,26	10,933	167,61	13,459	<0,001*
<b>HbA1c (%)</b>	5,07	0,41	5,78	0,58	<0,001*
<b>İnsülin (<math>\mu</math>IU/mL)</b>	7,04	2,81	12,65	5,48	<0,001*
<b>C-peptit (pmol/ml)</b>	1,65	0,48	2,78	1,14	<0,001*
<b>İnsülin Direnci (HOMA-IR)</b>	1,62	0,66	3,26	1,47	<0,001*

OGTT: Oral glukoz tolerans testi, HbA1c: Glikolize hemoglobinin

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak tanımlandı.

\*: istatistiksel olarak anlamlı fark var( $p<0,05$ ).

Çalışmaya alınan iki grubun bazal 2D EKO ve doku Doppler ekokardiyografik ölçümler açısından karşılaştırılması Tablo 4 ve Tablo 5’te gösterilmiştir. Prediyabetik gruptaki hastaların EF değerleri açısından kontrol grubu ile olan farkı istatistiksel açıdan anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Ayrıca iki grup arasında SA çapı, SV end-diastolik çapı, SV

end-sistolik çapı, interventriküler septum kalınlığı, posterior duvar kalınlığı ve sistolik pulmoner arter basınçları açısından da anlamlı fark bulunamadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4:** Çalışmaya alınan hastaların 2D konvansiyonel ekokardiyografi parametrelerinin karşılaştırılması

Özellik	Kontrol (n=43)			Prediyabet (n=41)			p
	Medyan	Minimum	Maksimum	Medyan	Minimum	Maksimum	
EF (%)	65	60	68	65	61	67	0,284
SVEDÇ (cm)	4,6	4,2	5,0	4,6	4,1	5,2	0,317
SVESÇ (cm)	2,8	2,5	3,0	2,8	2,4	3,2	0,567
İVS (cm)	1,0	0,9	1,1	1,0	1,0	1,1	0,472
PD (cm)	0,9	0,7	1,1	1,0	0,8	1,1	0,334
A.KÖKÜ (cm)	3,0	2,7	3,3	2,9	2,7	3,4	0,083
SA (cm)	3,5	3,0	3,9	3,5	3,2	3,9	0,199
SPAB (mmHg)	25	20	40	26	18	40	0,907

EF: Ejeksiyon fraksiyonu, SA: SA çapı, SVEDÇ: SV end-diyastolik çapı, SVESÇ: SV end-sistolik çapı, İVS: İnterventriküler septum kalınlığı, PD: Posterior duvar kalınlığı, SPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı.

Veriler medyan (minimum-maksimum) olarak tanımlandı.

\*: istatistiksel olarak anlamlı fark var ( $p<0,05$ ).

Çalışmaya alınan hastaların 2D mitral akım PW Doppler ve mitral lateral anulus doku Doppler ekokardiyografik değerlerinin karşılaştırılması Tablo 5’te gösterilmiştir. Mitral akım erken diyastolik doluş hızı (E) değerleri prediyabet grubunda ortalama  $64,16\pm 12,17$  cm/sn olarak saptanırken, kontrol grubunda bu değer ortalama  $82,07\pm 11,31$  cm/sn olarak hesaplandı. Prehipertansif grupta E velositesi kontrol



grubuna göre daha düşük saptandı ve aralarında bu fark istatistiksel açıdan anlamlıydı ( $p<0,001$ ). A velositesi ise prediyabet grubunda ortalama  $75,67\pm 10,80$  cm/sn, kontrol grubunda ortalama  $61,04\pm 8,06$  cm/sn olarak bulundu ve her iki grup arasındaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlıydı ( $p<0,001$ ). Prediyabet grubunda E/A oranı ortalama  $0,86\pm 0,19$  ve kontrol grubunda ortalama  $1,30\pm 0,24$  olarak saptandı. Prediyabetik grupta E/A oranı kontrol grubuna göre daha düşük saptandı ve bu fark istatistiksel açıdan anlamlıydı ( $p<0,001$ ). Mitral akım deselerasyon zamanı (DZ) prediyabet grubunda ortalama  $206,05\pm 55,16$  msn iken, kontrol grubun ise bu değer  $181,77\pm 30,13$  msn olarak saptandı, ancak her iki grup arasındaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ( $p>0,05$ ).

Mitral lateral annulus erken pik diyastolik velosite ( $E_m$ ) ve mitral lateral annulus geç pik diyastolik velosite ( $A_m$ ) açısından iki grup arasındaki fark anlamlı saptandı ( $p<0,001$ ).  $E_m/A_m$  değeri açısından kıyaslandığında gruplar açısından anlamlı fark saptandı (prediyabet grubu  $0,97\pm 0,42$  ve kontrol grubu  $1,40\pm 0,33$ ;  $p<0,001$ ).  $E/E_m$  oranı ise prediyabetik grupta  $6,84\pm 1,50$  saptanırken kontrol grubunda  $6,72\pm 1,06$  olarak saptandı ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Ayrıca doku doppler sistolik akım hızı (S) değeri prediyabet grubunda ortalama  $9,31\pm 1,95$  cm/sn bulunurken bu değer kontrol grubunda ortalama  $10,42\pm 1,85$  cm/sn olarak bulundu ve gruplar arasındaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ( $p=0,003$ ). İzovolümetrik gevşeme zamanı (İVGZ) prediyabet grubunda ortalama  $70,66\pm 17,10$  msn ve kontrol grubunda  $77,67\pm 11,98$  msn olarak saptandı. Prediyabetik grupta İVGZ değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı ve her iki grup arasındaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlıydı ( $p=0,023$ ). İzovolümetrik kasılma zamanı (İVKZ) prediyabetik grupta ortalama  $72,68\pm 13,98$  msn ve kontrol grubunda  $70,47\pm 10,89$  msn olarak saptandı, ancak gruplar arasındaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Son olarak iki grup arasında ejeksiyon zamanı (EZ) açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 5:** Çalışmaya alınan hastaların 2D mitral akım PW Doppler ve mitral lateral annulus doku Doppler ekokardiyografi değerlerinin karşılaştırılması

Özellik	Prediyabet (n=41)	Kontrol (n=43)	p
E hızı (cm/sn)	64,16±12,17	82,07±11,31	<0,001*
A hızı (cm/sn)	75,67±10,80	61,04±8,06	<0,001*
E/A oranı	0,86±0,19	1,30±0,24	<0,001*
DZ (msn)	206,05±55,16	181,77±30,13	0,771
Em	9,60±1,75	12,32±1,45	<0,001*
Am	11,63±2,14	9,16±1,66	<0,001*
E/Em oranı	6,84±1,50	6,72±1,06	0,675
Em/Am oranı	0,97±0,42	1,40±0,33	<0,001*
İVGZ (msn)	70,66±17,10	77,67±11,98	0,023*
İVKZ (msn)	72,68±13,98	70,47±10,89	0,618
EZ (msn)	293,85±32,88	292,58±40,68	0,591
S (msn)	9,31±1,95	10,42±1,85	0,003*

E: Mitral akım erken diyastolik doluş hızı, A: Mitral akım geç diyastolik doluş hızı, Em: Mitral lateral annulus erken pik diyastolik velosite, Am: Mitral lateral annulus geç pik diyastolik velosite, İVGZ: İzovolümetrik gevşeme zamanı, İVKZ: İzovolümetrik kontraksiyon zamanı. EZ: Ejeksiyon zamanı, S: Mitral lateral annulus pik sistolik velosite

Veriler ortalama ± standart sapma olarak tanımlandı.

\*: istatistiksel olarak anlamlı fark var (p<0.05)

Çalışmaya alınan iki grubun 3D EKO SA volüm parametreleri açısından karşılaştırılması Tablo 6'da gösterilmiştir. Buna göre sol atrium fonksiyonları üç boyutlu ekokardiyografi ile incelendiğinde SA Vmaks ve Vmin volüm değerleri prediyabetik grupta sırası ile 39,73±8,71 ml ve 17,60±4,81 ml olarak gözlenirken aynı değerler kontrol grubu bireylerde 35,18±6,80 ml ve 12,96±2,02 ml olarak gözlemlendi. Her

iki volüm parametresi arasındaki fark iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0,002$  ve  $p<0,001$ , sırasıyla). Benzer şekilde iki grup arasında SA sistol öncesi volümü (VpreA) ve SA aktif stroke volümü (ASV) arasındaki farkta anlamlı olarak izlendi ( $p=0,004$ ). İlginç olarak total stroke volüm (TSV) prediyabetik grupta  $21,68\pm 5,73$  ml iken kontrol grubunda  $22,19\pm 2,92$  ml olarak gözlemlendi ve iki grup arasında total stroke volüm açısından anlamlı fark gözlemlenmedi ( $p=0,605$ ).

SA aktif boşalma fraksiyonu (AEF), SA total boşalma fraksiyonu (TEF), SA pasif boşalma fraksiyonu (PEF), SA ekspansiyon indeksi (EI) yüzdeleri açısından her iki grup değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ( $p<0,05$ ). Genel olarak değerlendirildiğinde SA mekanik fonksiyonlarında gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi.

**Tablo 6:** Çalışmaya alınan hastaların 3D ekokardiyografi SA volüm parametrelerinin karşılaştırılması

Özellik	Kontrol (n=43)		Prediyabet (n=41)		p
	Ortalama	Std. deviasyon	Ortalama	Std. deviasyon	
<b>Vmaks (ml)</b>	35,18	6,80	39,73	8,71	0,002*
<b>Vmin (ml)</b>	12,96	2,02	17,60	4,81	<0,001*
<b>VpreA (ml)</b>	19,71	2,31	23,23	5,56	0,004*
<b>ASV (ml)</b>	6,74	1,99	5,63	2,31	0,005*
<b>TSV (ml)</b>	22,19	2,92	21,68	5,73	0,605
<b>AEF (%)</b>	34,00	8,31	24,53	8,16	<0,001*
<b>TEF (%)</b>	62,99	5,62	55,10	7,21	<0,001*
<b>PEF (%)</b>	43,88	5,89	40,56	6,66	0,018*
<b>EI (%)</b>	176,32	40,11	128,86	40,67	<0,001*

Vmaks: SA maksimum volümü, Vmin: SA minimum volümü, VpreA: Atriyal kontraksiyon öncesi volüm, TSV: SA total stroke volümü, TEF: SA total boşalma fraksiyonu, ASV: SA aktif stroke volümü, AEF: SA aktif boşalma fraksiyonu, PEF: SA pasif boşalma fraksiyonu, EI: SA ekspansiyon indeksi. Veriler ortalama±standart sapma olarak tanımlandı.

\* : istatistiksel olarak anlamlı fark var ( $p<0.05$ ).

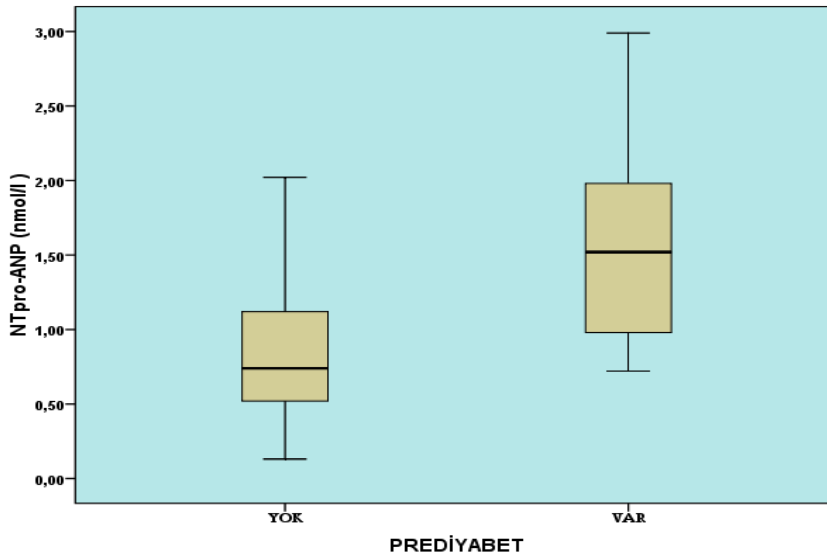
Her iki grubun NT-proANP sonuçları açısından karşılaştırılması Tablo 7’de ve Şekil 6’ da gösterilmiştir. Prediyabetik grupta ve sağlıklı kontrol grubunda NT-proANP değerleri sırasıyla  $1,56\pm 0,63$  (nmol/l) ve  $0,82\pm 0,42$  (nmol/l) olarak saptandı. Prediyabetik grupta NT-proANP seviyeleri kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı ve gruplar arasındaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlıydı ( $p<0,001$ ). Prediyabetik grubun NT-proANP seviyesi ( $1,56\pm 0,63$ nmol/L), kullanılan kitin referans normal değerine (1.45 nmol/L) göre yüksek bulunmuştur ( $p<0,001$ ).

**Tablo 7:** Çalışmaya alınan hastalarının NT-proANP değerlerinin karşılaştırılması

	<b>Kontrol</b> (n=43) Ortalama±Std. Sapma	<b>Prediyabet</b> (n=41) Ortalama±Std. Sapma	<b>p</b>
<b>NT-proANP</b> (nmol/l)	0,82±0,42	1,56±0,63	<0,001*

NT-proANP: N-terminal proatriyal natriüretik peptid  
Veriler ortalama±standart sapma olarak tanımlandı.

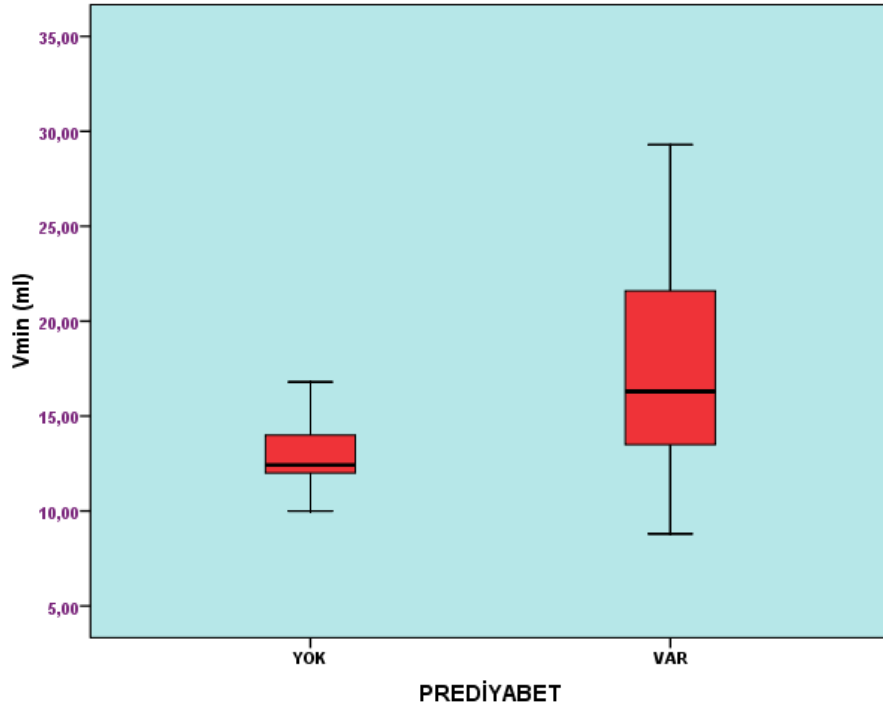
\* : istatistiksel olarak anlamlı fark var ( $p<0.05$ ).



**Şekil 6:** Çalışmaya alınan hastalarının NT-proANP değerlerinin karşılaştırılması

NT-proANP: N-terminal proatriyal natriüretik peptid  
Veriler ortalama±standart sapma olarak tanımlandı.

Şekil 7’de çalışmaya alınan hastalarının Vmin değerlerinin karşılaştırılması gösterilmiştir. Prediyabetik grupta ve sağlıklı kontrol grubunda Vmin değerleri sırasıyla  $17,60 \pm 4,81$  (ml ) ve  $12,96 \pm 2,02$  (ml ) olarak saptandı. Prediyabetik grupta Vmin düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı ve gruplar arasındaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlıydı ( $p < 0,05$ ).



**Şekil 7:** Çalışmaya alınan hastalarının Vmin değerlerinin karşılaştırılması

Vmin: SA minimum volümü

Veriler ortalama±standart sapma olarak tanımlandı

Prediyabetik hasta populasyonundaki NT-proANP ile 3D volüm parametreleri arasındaki ilişki düzeyi Spearman Korelasyon Analizi kullanılarak Tablo 8’de gösterilmiştir. NT-proANP ile en güçlü yönde pozitif ilişki Vmin ile izlenmiştir ( $r=0,701$ ). Negatif yönde en güçlü ilişki ise AEF ile NT-proANP arasında izlenmiştir ( $r=-0,518$ ).

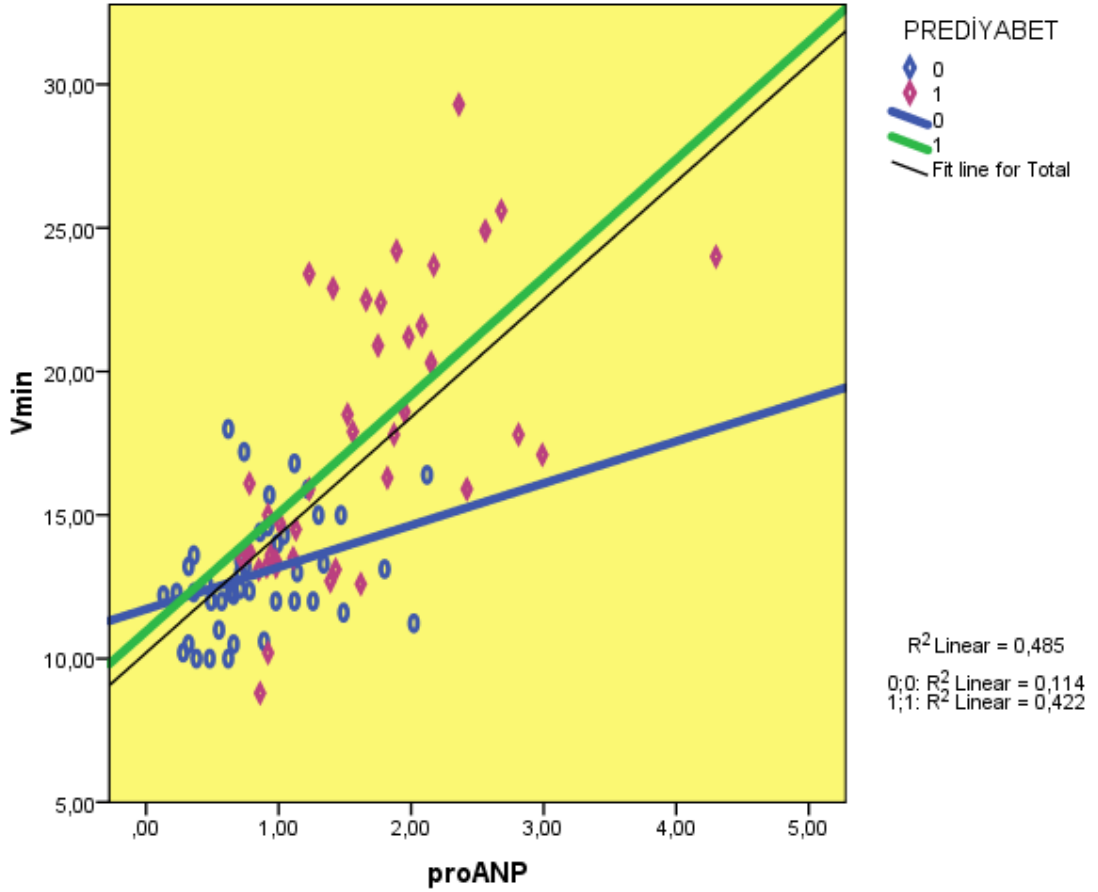
**Tablo 8:** Prediyabetik hasta popülasyonundaki NT-proANP düzeyleri ile Vmaks, Vmin, VpreA, TSV, TEF ve AEF parametreleri arasındaki ilişki (Spearman's Korelasyon Analizi)

		<b>Vmaks</b>	<b>Vmin</b>	<b>VpreA</b>	<b>TSV</b>	<b>TEF</b>	<b>AEF</b>
<b>NT-proANP</b>	Pearson (r)	0,538	0,701	0,578	0,257	-0,422	-0,518
<b>(nmol/l)</b>	p	<0,001*	<0,001*	<0,001*	0,104	0,001*	<0,001*

Vmaks: SA maksimum volümü, Vmin: SA minimum volümü, VpreA: Atriyal kontraksiyon öncesi SA volümü, TSV: SA total atım volümü, TEF: SA total boşalma fraksiyonu, AEF: SA aktif boşalma fraksiyonu

\*: istatistiksel olarak anlamlı fark var (p<0.05).

Şekil 8'de Pro-ANP ile Vmin ilişkisi incelendiğinde prediyabetik gruptaki ilişkinin kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha kuvvetli olduğu saptanmıştır ( $R^2=0,422$ ). Aynı şekilde tüm çalışma grubunda da benzer bir ilişki izlenmesine rağmen kontrol grubunda anlamlı bir ilişki düzeyi izlenememiştir.



**Şekil 8:** Prediyabetik grup, kontrol grubu ve tüm çalışma popülasyonunda NT-proANP ile Vmin arasındaki ilişki

Vmin: SA minimum volümü, NT-proANP: N-terminal proatriyal natriüretik peptid Veriler ortalama±standart sapma olarak tanımlandı.

Tablo 9’da NT-proANP düzeyleri ile diyastolik disfonksiyonun belirlenmesinde kullanılan 2D mitral akım PW Doppler ve mitral lateral anulus doku Doppler ekokardiyografik parametreleri arasındaki ilişkinin karşılaştırılması görülmektedir. NT-proANP düzeyleri ile A ve Am hızları arasında pozitif yönde anlamlı ilişki izlendi ( $p<0,001$ ). DZ, İVGZ, S, EZ ve E/Em oranı ile NT-proANP arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi ( $p>0,05$ ). Bunun dışında E/E/A oranı ve Em ile NT-proANP arasında ise negatif yönde anlamlı bir ilişki gözlemlendi ( $p<0,001$ ).

**Tablo 9:** Prediyabetik gruptaki hastaların NT-proANP düzeyleri ile 2D mitral akım PW Doppler ve mitral lateral annulus doku Doppler ekokardiyografi parametreleri arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

Değişken	NT-proANP		
	Pearson r	Sig. (2-tailed)	n
<b>E</b>	-0,427	<0,001*	41
<b>A</b>	0,337	0,002*	41
<b>E/A oranı</b>	-0,481	<0,001*	41
<b>DZ</b>	0,203	0,064	41
<b>İVGZ</b>	-0,068	0,539	41
<b>S</b>	-0,074	0,506	41
<b>EZ</b>	-0,032	0,771	41
<b>Em</b>	-0,400	<0,001*	41
<b>Am</b>	0,416	<0,001*	41
<b>E/Em oranı</b>	-0,037	0,736	41

E: Mitral inflow erken diyastolik doluş hızı, A: Mitral inflow geç diyastolik doluş hızı, Em: Mitral lateral annulus erken pik diyastolik velosite, Am: Mitral lateral annulus geç pik diyastolik velosite, İVGZ: İzovölümetrik gevşeme zamanı, EZ: Ejeksiyon zamanı, S: Mitral lateral annulus pik sistolik velosite.  
\*: istatistiksel olarak anlamlı fark var (p<0.05).

Tablo 10’da NT-proANP seviyesi ile 2D konvansiyonel ekokardiyografi parametreleri arasında ilişki gösterilmiştir. Tek anlamlı ve pozitif yönde ilişki LVESÇ ile izlenmiştir (pearson r: 0,342, p=0,001). NT-proANP ile SA çapı arasında ise anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05).



**Tablo 10:** Prediyabetik hastaların NT-proANP düzeyleri ile konvansiyonel 2D ekokardiyografi parametreleri arasındaki ilişki

Değişken	Pro-ANP		
	Pearson r	Sig. (2-tailed)	N (Prediyabetik)
EF	-0,034	0,757	41
SVEDÇ	0,212	0,053	41
SVESÇ	<b>0,342</b>	<b>0,001*</b>	41
IVS	0,059	0,595	41
PD	0,079	0,475	41
A.KÖKÜ	-0,168	0,127	41
SA	0,144	0,191	41
SPAB	-0,095	0,388	41

EF: Ejeksiyon fraksiyonu, SA: SA çapı, SVEDÇ: SV end-diyastolik çapı, SVESÇ: SV end-sistolik çapı, IVS: İnterventriküler septum kalınlığı, PD: Posterior duvar kalınlığı, SPAB: Sistolik pılmoner arter basıncı.

\*: istatistiksel olarak anlamlı fark var ( $p<0.05$ ).

Çalışmamızda atriyum boyutlarıyla diğer parametrelerin ilişkisini tayin etmek amacıyla atriyal boyutların en doğru göstergesi olarak kabul edilen maksimum atriyal hacmin, VYA'ya oranı olan sol atriyal volüm indeksini (SAVİ) kullandık.

Her iki grubun SAVİ değerleri açısından karşılaştırılması Tablo 11'de gösterilmiştir. Prediyabetik grupta ve sağlıklı kontrol grubunda SAVİ değerleri sırasıyla  $21,68\pm 6,72$  ve  $19,29\pm 1,70$  olarak saptandı. Prediyabetik grupta SAVİ değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı ve gruplar arasındaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlıydı ( $p=0,027$ ).

**Tablo 11:** Çalışmaya alınan hastaların SAVİ değerlerinin iki grup arasında karşılaştırılması

SAVİ (ml/m <sup>2</sup> )	KONTROL Ortalama±Std.Sapma	PREDİYABETİK Ortalama±Std.Sapma	P
	19,29±1,70	21,68±6,72	0,027

SAVİ: SA volüm indeksi

Veriler ortalama±standart sapma olarak tanımlandı.

\* : istatistiksel olarak anlamlı fark var (p<0.05).

SAVİ ile konvansiyonel 2D ekokardiyografi parametreleri ve SAVİ ile Doppler/doku Doppler parametreleri arasında ise anlamlı bir ilişki izlenmemiştir (p>0,05).

Prediabetik hasta popülasyonundaki SAVİ ile 3D volüm parametreleri arasındaki ilişki düzeyi Spearman Korelasyon Analizi kullanılarak Tablo 12’de gösterilmiştir. SAVİ ile en güçlü yönde pozitif ilişki Vmaks ile izlenmiştir (r=0,838). Negatif yönde ise anlamlı ilişki herhangi bir parametre ile izlenmemiştir.

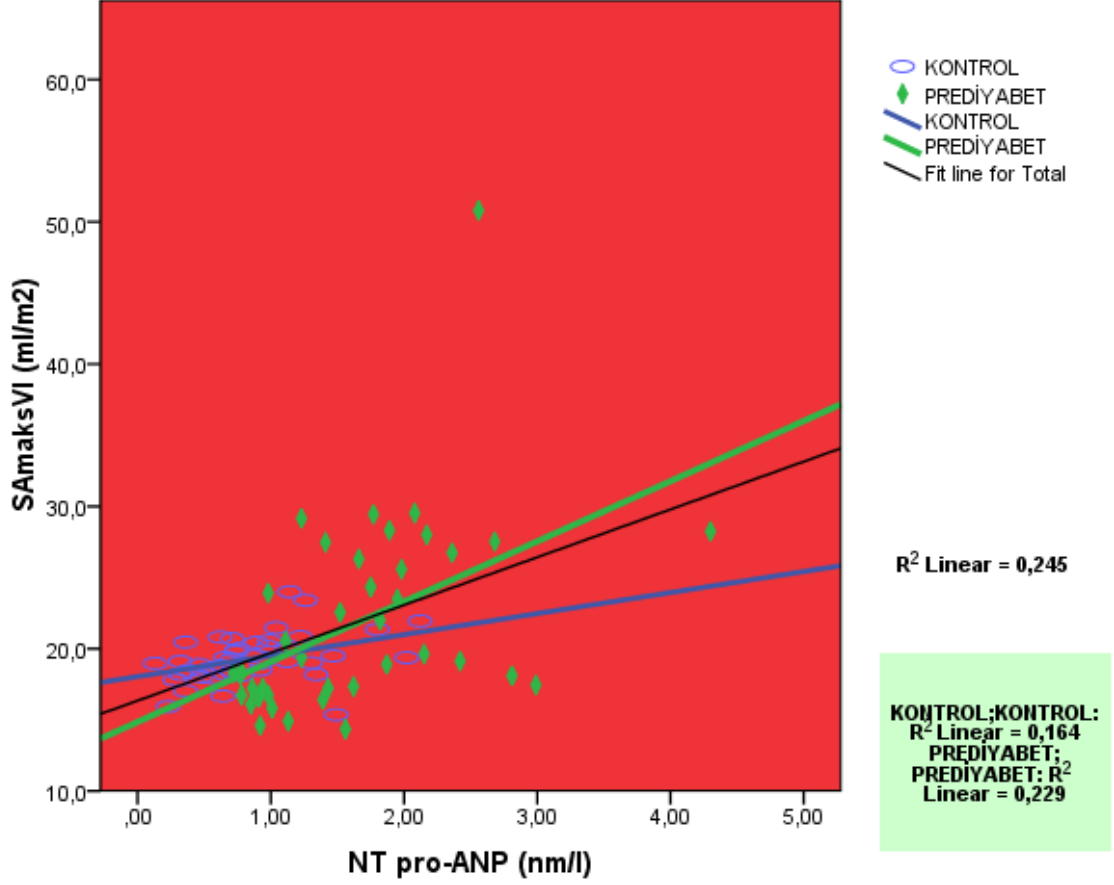
**Tablo 12:** Prediyabetik hasta popülasyonundaki SAVİ ile Vmaks, Vmin, VpreA, TSV, TEF ve AEF parametreleri arasındaki ilişki (Spearman Korelasyon Analizi)

SAVİ (ml/m <sup>2</sup> )		Vmaks	Vmin	VpreA	TSV	TEF	AEF
	Pearson r	0,838	0,744	0,775	0,700	-0,016	-0,155
p	<0,001*	<0,001*	<0,001*	0,104	0,923	0,333	

Vmaks: SA maksimum volümü, Vmin: SA minimum volümü, VpreA: Atriyal kontraksiyon öncesi volüm, TSV: SA total atım volümü, TEF: SA total boşalma fraksiyonu, AEF: SA aktif boşalma fraksiyonu

\*: istatistiksel olarak anlamlı fark var (p<0.05).

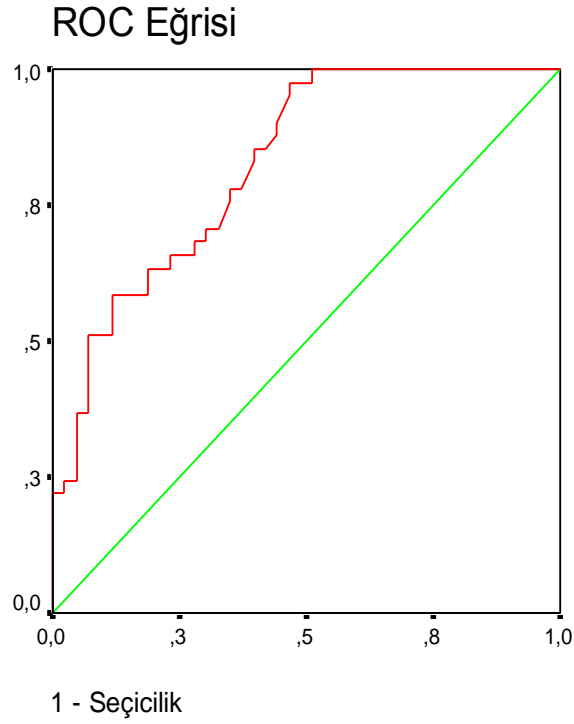
Şekil 9’da SAVİ ile NT-proANP ilişkisi incelendiğinde prediyabetik gruptaki ilişkinin kontrol grubuna göre daha kuvvetli olduğu saptanmış olmasına rağmen ( $R^2=0,229$ ) ilişki düzeyi ise zayıf olarak izlenmiştir.



**Şekil 9:** Prediyabetik grup, kontrol grubu ve tüm çalışma popülasyonunda NT-proANP ile SAVİ arasındaki ilişki

SAmaksVI: SA volüm indeksi, NT-proANP: N-terminal proatriyal natriüretik peptid

Son olarak bu çalışmada NT-proANP değerlerinin hastalar ile sağlıklıları ayırt etmedeki performansı ise ROC analizi yardımıyla gösterildi. NT-proANP için ROC eğrisi yapıldığında en iyi kesim noktası 0,76 nmol/ml olarak saptanmıştır (Şekil 10 ve Tablo 15). Başka bir deyişle NT-proANP değeri 0,76’ya eşit ya da daha büyük ise hastalığı belirleyiciliği artmaktadır. Bu durumda ise duyarlılık=0,97, seçicilik=0,53 olarak saptanmıştır. ROC eğrisi altında kalan alan ise 0,826’dır. Bir başka deyişle ANP hastalığı %82 oranında açıklamıştır.



**Şekil 10:** NT-proANP için ROC eğrisi

**Tablo 13:** NT-proANP için ROC eğrisinin yorumlanması

<b>Eğri Altında Kalan Alan</b>	<b>Standart Hata</b>	<b>p</b>	<b>%95 Güven Aralığı</b>	
			<b>Alt Sınır</b>	<b>Üst Sınır</b>
0,826	0,044	<0,001*	0,740	0,911

\*: istatistiksel olarak anlamlı fark var ( $p < 0.05$ )

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, sigara, aile öyküsü gibi klasik risk faktörleri ile birlikte değerlendirildiğinde diğerlerine göre belirgin düzeyde öne çıkmaktadır. Diyabet ve kardiyovasküler hastalık ilişkisi kanıtlanmıştır [97]. Öyle ki NCEP-ATP III'te diyabet kardiyovasküler hastalıklar için risk eşdeğeridir denilmektedir [98]. Diyabet henüz çıkmadan risk faktörü modifikasyonu ile kardiyovasküler hastalık riski belirgin olarak azaltılabilmekle beraber ne yazık ki diyabet aşikâr olduktan sonra tedavi ile diyabete bağlı kardiyovasküler riskte anlamlı bir azalma sağlanamamaktadır ve çoğu hastada diyabet tanısı konulduğunda kardiyovasküler hastalık oluşmuş olmaktadır. Makrovasküler olaylar diyabet tanısı konulmasından yaklaşık 10 yıl önce gelişmeye başlar. Bu yüzden diyabetin tedavisi ile kardiyovasküler mortalitede belirgin azalma sağlanamamaktadır. Kardiyovasküler hastalıklara mı geç tanı koyulduğu yoksa diyabete mi geç tanı koyulduğu sorusu cevaplanması gereken asıl sorudur. Fakat cevabı ne olursa olsun asıl önemli olan diyabet öncüsü bir klinik durum olduğu bilinen prediyabetin kardiyovasküler etkilerini erken dönemde nasıl tespit edebileceğimizdir. Çalışmamız da bu soruyu cevaplamaya dönük olarak planlanmıştır.

Prediyabetiklerin kardiyovasküler risk taşıyıp taşımadığı ve bu hastalarda kardiyovasküler metabolizma bozukluğu gelişip gelişmediği yakın zamanda üzerinde çeşitli araştırmalar yapılan, ilgi çekici bir konu olmaya başlamıştır. Örneğin yapılan bir

çalışmada herhangi bir nedenle koroner anjiyografiye alınan hastalarda henüz tanı konmamış glukoz metabolizma bozukluğu sıklığının arttığı izlenmiştir [99]. Önceden bilindiği üzere diyabetiklerde kapak hastalığı, koroner arter hastalığı, hipertansiyon gibi diyastolik disfonksiyon nedenleri olmaksızın diyabetik kardiyomiyopati verilen bu kendine özgü kardiyomiyopati riski sağlıklı bireylere göre artmıştır. Literatürde yaptığımız çalışmaya benzer nitelikte olan çalışmaların tümü klinik kalp hastalığı olmayan diyabetiklerde ve konvansiyonel 2D EKO ile yapılmıştır. Ancak BGT'si olan prediyabetiklerde bu durum daha az oranda araştırılmıştır. Ayrıca bildiğimiz kadarıyla önceki çalışmalarda prediyabetiklerde konvansiyonel ekokardiyografi ile normal bulunan diyastolik fonksiyonlar 3D EKO görüntüleme ile ayrıca değerlendirilmemişti.

Prediyabet normal glukoz toleransı ile diyabet arasında yer alan ara bir metabolik durumdur [14]. Artmış glisemi düzeyi ile kardiyovasküler hastalık riski arasında pozitif bir ilişki bulunduğunu epidemiyolojik veriler ortaya koymuştur [19]. BGT'nin vasküler komplikasyonlarla bağlantısı olduğu gösterilmiş ve bu durum postprandial glukoz düzeyindeki artış ile ilişkili bulunmuştur [100], [101]. Öte yandan BAG olan olgularda ise vasküler komplikasyonlarda artış olup olmadığı henüz net değildir [28].

Bilindiği gibi diyastol oldukça kompleks bir olaydır. Kardiyovasküler sistemi etkileyen patolojilerde genellikle sistolik fonksiyonlardan önce diyastolik fonksiyonlar etkilenmektedir. Diyabetik hastalarda artmış sıklıkta bulunan SV diyastolik disfonksiyonu ilerde gelişebilecek konjestif kalp yetmezliğinin ilk evresi şeklinde ortaya çıkabilir ve yüksek mortalite ve morbidite nedenidir [102], [97]. Diyabet ve diyastolik fonksiyon ilişkisini araştıran da çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda özellikle diyastolik disfonksiyonun da eşlik etmesi hastayı konjestif kalp yetmezliği açısından riskli hale getirmektedir. Bu nedenle çalışmamızda diyabeti araştırmak yerine diyabetin öncüsü olan ve kardiyovasküler açıdan riskli bir klinik durum olduğu gösterilen prediyabet ile kardiyovasküler hastalığın ilk bulgularından biri olan diyastolik disfonksiyonun ilişkisi olup olmadığını erken evrede SA volüm artışı (dilatasyonu) ve atriyal volümün en sensitif biyomarkerı olan NT-proANP ile ilişkisini inceleyerek araştırdık. Bizim çalışmamız, hedef olarak, diyastolik

disfonksiyonun henüz aşikâr diyabet gelismemiş hastalarda araştırılması nedeniyle önemlidir.

Hiperglisemiye bağlı olarak kalpte önemli derecede yapısal ve fonksiyonel değişiklikler meydana gelmektedir. Bu noktada fonksiyonel açıdan ilk beklenen bulgu diyastolik fonksiyonların bozulmaya başlamasıdır. Zabalgoitia ve ark. ise normotansif Tip 2 DM hastalarında yeterli metabolik kontrol yapılsa da diyastolik fonksiyon bozukluğunun görülebileceğini bildirdiler [103]. Bu çalışmada ayrıca diyabetik hastalarda konvansiyonel Doppler tekniğinin SV diyastolik fonksiyon bozukluğunu saptamada yetersiz kaldığı da ortaya konmuştur. Bu sonuca bağlı olarak konvansiyonel Doppler EKO'nun güvenilirliğinin SV diyastol sonu basıncının yükseldiği durumlarla sınırlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır [103]. Mizushige ve ark. diyabetin gelişim süreci boyunca açlık glukozunun normal olduğu değerden klinik diyabet gelişimine kadar olan sürede yaptıkları incelemelerinde, prediyabetik aşamada diyastolik fonksiyon bozukluğunun başladığını ve kardiyak histopatolojik bozulmanın diyabet gelişimi ile bağlantılı şekilde ortaya çıktığını gösterdiler [104].

Hiperglisemide SV diyastolik fonksiyon bozukluğu için çeşitli mekanizmalar ileri sürülmüştür. Kronik hiperglisemi miyokardiyal makromoleküllerin enzimatik olmayan glikolizasyonuna yol açarak ileri glikolizasyon son ürünlerinin oluşmasına sebep olmaktadır. Bu süreçte zamanla geriye dönüşü olmayan son ürünler oluşmaktadır. Norton ve ark. ileri glikolizasyon son ürünlerinin miyokardiyumda birikmesine bağlı SV relaksasyonunun bozulduğunu tespit etmişlerdir. Ek olarak diyabette olduğu gibi prediyabette de diğer risk faktörlerinin etkisinden bağımsız bu glikolizasyonun olduğu tespit edilmiştir [105], [106]. Bizim çalışmamızda da ileride değinileceği üzere amacımız diyastolik disfonksiyonun bozulmuş glukoz toleranslı bireyle henüz erken safhada gelişip gelişmediğini nasıl daha erken ve daha sensitif şekilde tespit edebilme üzerinedir. Bu sayede bu bireylerin kardiyovasküler olay geçirme insidanslarının erken risk faktörü modifikasyonu ve yakın takip ile azaltılabileceğini ve kardiyovasküler koruma açısından prediyabetik bireyleri takip amaçlı yeni yöntemler geliştirilebileceği düşüncesindeyiz.

Yapılan bazı yayınlarda SV diyastolik fonksiyonundaki değişiklik, açlık glukozu ve HbA1c değeriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. HbA1c değerindeki her %1'lik artış kalp yetmezliği riskinde artışa sebep olur denmiştir [107], [108]. Öte yandan Gough ve ark. 20 normotansif diyabetik hastalarda HbA1c değerlerini istenilen düzeylere indirebilmiş ancak E/A oranında herhangi bir değişiklik olmamıştır [109]. Diyastolik disfonksiyonun glukoz kontrolü ile ilişkisi de henüz net olarak aydınlatılamamıştır.

Bu çalışmada öncelikle demografik özellikleri iki grup arasında karşılaştırdığımızda prediyabetikler ile normal glukoz metabolizması olan bireylerin yaş ortalamaları açısından anlamlı fark saptanmadı. Son yıllarda yapılan çalışmalarda prediyabetin obezite ve fazla kilo ile ilişkili olduğu ve obezite sıklığı artmaya devam ederse prediyabet prevalansının da zaman içerisinde artacağı ifade edilmektedir [110]. Ayrıca yine birçok çalışmada prediyabetik grubun vücut ağırlığı, VKİ ve bel çevresi ortalamalarının kontrol grubundan daha yüksek olduğu saptanmıştır [111]. Bizim çalışmamızda iki grup arasında vücut ağırlığı açısından fark anlamlı olmasına rağmen ( $p<0,05$ ) gruplar arasında VKİ açısından ise anlamlı fark bulunmadı. Bu sonuç hasta sayısının az olması ile ilişkili olabilir. Prediyabetin böbrek gibi vasküler olarak yoğun organlar üzerinde istenmeyen etkilerinin olduğu bilinmektedir. Kan şeker düzeyi ve serum kreatinin düzeyi arasında bir ilişki bulunduğu gösteren yayınlar bulunmaktadır [112]. Buna karşın bizim çalışmamızda ise BUN ve kreatinin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Diyastolik fonksiyonların bozulmaya başlamasına bağlı olarak ilk beklediğimiz bulgu atriyumda olabilecek yapısal değişikliklerdir. SA boyutlarının ve fonksiyonlarının değerlendirilmesinde klinik pratikte en yaygın kullanılan görüntüleme yöntemi ekokardiyografidir. Ekokardiyografi, güvenilir, kolay ulaşılabilir ve uygulanabilir, nispeten ucuz bir yöntemdir. Atriyumlar ise ekokardiyografik değerlendirme sırasında çoğu zaman dikkate alınmayan ve göz ardı edilen kardiyak yapılardır. Genellikle M-mod EKO ile sol atriyal anteroposterior çap ölçümü ile yetinilir. Buna karşın özellikle de SA'nın boyut ve fonksiyonlarının pek çok kardiyovasküler hastalık gelişmesinde prognostik önemi vardır [113], [114]. SA asimetrik yapıda olduğundan 2D EKO ile SA



çap ölçümünün sol atriyal boyutu yansıtmadaki güvenilirliği tartışmalı bir konudur [115]. 2D EKO, geometrik modellemenin doğru olmaması ve görüntüyü olduğundan küçük gösterme (apical foreshortening) nedeni ile SA boyut ve fonksiyon ölçümlerinde hatalı sonuçlara neden olmaktadır. Ayrıca sol atriyal hacmin hesaplanması alan ya da çap ölçümüne göre sol atriyal boyutu daha doğru bir şekilde ortaya koymaktadır. Yine SA dilatasyonu her yöne doğru eşit olmadığı için anteroposterior çap ölçümü atriyal boyutun değişip değişmediğini göstermede yeterince duyarlı olmayabilir. Sol atriyal volüm ölçümünde şimdiye kadar bilinen en iyi yöntemin 2D EKO’da apikal dört boşluk görüntüden Simpson tekniği ile ölçüm olduğu gösterilmiştir [115]. Konvansiyonel 2D EKO’nun görsel yorumu kullanıcının deneyimi ile ilişkilidir. 2D EKO’da görsel yorum veya ölçümsel değerlendirmeler spesifik kesitsel düzlemler nedeniyle kardiyak anatomi ve fonksiyon hakkında kısmi bilgi sağlamaktadır [116]. Ek olarak; antropometrik özellikler de SA boyutu üzerine etkili olabilir. Bu sebeple atriyal ölçümlere vücut boyutunun etkisini ortadan kaldırmak için vücut yüzey alanına indekslenmesi önerilmiştir.

Son yıllarda 3D EKO görüntülemesindeki gelişmeler SA hacim değerlendirilmesinde 2D görüntülerden kaynaklanan çoğu kısıtlılıkları iyileştirmiş ve ölçümlerin doğruluğunda belirgin düzelmeye neden olmuştur. 3D EKO dinamik hacimsel bilgi sağladığından kardiyak fonksiyon değerlendirilmesinde öne çıkmıştır. 3D EKO, 2D EKO’daki ‘‘apical biplane summation’’ yönteminden geometrik tahmin ve görüntü planı yerleştirilmesinden kaynaklanan hataları elimine etmesi nedeniyle üstündür [117]. Bazı yayınlar bu yöntemin doğruluğunu belirtse de, diğer çalışmalarda asimetric kardiyak yapılar varlığında sınırlılıkları olduğu ortaya konmuştur [118], [119]. 3D EKO’nun 2D EKO’ya göre üstünlükleri şöyle özetlenebilir; Birincisi 2D EKO hacim hesaplamada daha çok gözlemciye bağımlıdır ve miyokard sınırının net izlenmesi gerektiği için akustik pencerenin kötü olmasından çok etkilenir [120]. İkincisi 2D EKO kalp hızına daha fazla bağımlıdır [121]. Üçüncüsü 3D EKO’da çok kesit alınabilirken 2D’de bu kesit sayısı sınırlıdır [121]. Son olarak; 3D EKO geometrik tahmin yapmada SA şekil değişikliklerinden daha az etkilenir [121]. Sol atriyal volüm Doppler parametrelerine göre her zaman daha stabil bir parametredir çünkü diyastolik fonksiyon değerlendirilirken kullanılan Doppler parametreleri akut hemodinamik

değişikliklerden oldukça etkilenmektedir. 3D EKO ile hesaplanan völümler hem önceden varolan kardiyovasküler durumu, hem de akut kardiyak disfonksiyona bağlı artan SV dolum basınçlarını doğru şekilde yansıtır. Tüm bu açılardan 3D EKO ile SA volüm indekslerinin değerlendirilmesi birçok kalp hastalığında prognostik değeri olan diyastolik performansın değerlendirilmesinde kullanılabilir yeni bir modalitedir. 3D ekokardiyografi 2D ile karşılaştırıldığında SA hacmini daha doğru şekilde tahmin eder fakat zaman alıcı olması, çevrimdışı analiz gerektirmesi ve ve tüm laboratuvarlarda mevcut olmaması handikaplarıdır [122]. Ayrıca, klinik kullanım için 3D EKO'da kategorik limit değerler henüz oluşturulamamıştır bu durum bu çalışma açısından da kesin sonuçlara ulaşmamızı engelleyecek bir durum olarak görünmektedir.

SA boyut artışının, hemodinamiden fazlaca etkilenen SV diyastolik fonksiyonu ve dolum basınçlarından daha fazla prediktif değeri vardır. Diyastolik disfonksiyonun artışı ile birlikte sol atriyal hacimde artış gösterir. Anormal doluş basınçlarına kronik maruziyetin sonucu SA'da yapısal değişiklikler oluşur. 2D EKO'daki Doppler ve doku Doppler yöntemi kullanılarak ölçülen SV doluş basınçları kısa vadeli hemodinamik durumun değerlendirilmesi için uygunken SV doluş basınçlarının zaman içindeki ortalama etkisinin değerlendirilmesinde SA hacim ölçümleri daha uygundur [123]. 2D EKO SA volüm indeksinin  $\geq 32$  ml/m<sup>2</sup> olması %100 spesifite ve %67 sensitivite ile diyastolik disfonksiyonu gösterir. Bu ölçüm E/Em oranı ile de ayrıca koreledir [124].

Özellikle artmış sol atriyal boyut ile major kardiyovasküler olayların arasındaki ilişkiye işaret eden çok sayıda çalışma verisi mevcuttur [125], [63], [126]. STRONG HEART çalışmasında sağlıklı bireylerde SA çapı, kardiyovasküler olay gelişiminin güçlü ve bağımsız bir prediktörü olarak bulunmuştur [127]. Bu çalışmada artmış SA boyutu; yaş, kadın cinsiyet, BKİ, hipertansiyon, DM gibi kardiyovasküler risk faktörleri, yüksek fibrinojen ve C-reaktif protein seviyeleri, SV hipertrofisi, diyastolik disfonksiyon ile koreleydi [127]. CARDIOVASCULAR HEALTH çalışmasında ise SA çapı >5cm olan sinüs ritmindeki hastalarda atriyal fibrilasyon gelişme riski 4 kat yüksek bulunmuştur [128]. FRAMINGHAM HEART STUDY çalışmasında SA çapındaki 5mm'lik bir artışın bile atriyal fibrilasyon riskinde %39'luk artma ile birlikte olduğu gösterilmiştir [129]. Normal SV sistolik fonksiyonları olan 1375 hastanın uzun süreli

takibinde bazal SAVİ değerinin  $\geq 32$  ml/m<sup>2</sup> üzerinde olmasının konjestif kalp yetmezliği gelişiminin bağımsız prediktörü olduğu gösterilmiştir. ABD de yapılan bir çalışmada ise SAVİ'nin  $< 28$  ml/m<sup>2</sup> olması normal, 28-34 ml/m<sup>2</sup> arası olması hafif dilate, 34-40 ml/m<sup>2</sup> arası olması orta derecede dilate ve  $\geq 40$  ml/m<sup>2</sup> olması aşırı dilate olacak şekilde dört kategoriye ayrılmıştır. SAVİ kategorisinde her bir derece artış kardiyovasküler olay gelişme riskindeki artışına eşlik ettiği gösterilmiştir [125].

Popescu ve ark. göre, BSA'ya endekslenmiş SAVİ değeri, semptomatik stabil kronik kalp yetmezliği hastalığı olanlarda uzun dönemde BNP düzeylerine göre veya Doppler ile llen SV diyastolik parametrelerine göre çok daha iyi bir prediktrdr [130]. Ayrıca Moller ve ark. SAVİ'nin MI geçiren hastalarda mortalitenin çok güçlü bir belirleyicisi olduğunu göstermişlerdi [63]. SAVİ değerinin Dopplerden değerli olması ile ilgili daha önceden bahsettiğimiz birçok açıklama getirilebilir. Bunun harici belki de SAVİ'yi en önemli kılan özellik psödonormal diyastolik disfonksiyon ile normal hastaları ayırtetmede Doppler'e olan üstünlüğüdür [131]. alışmalar arasında vücut yüzey alanına endekli sol atriyal volümler (zellikle SAVİ) için normal referans değerleri açısından benzerlik vardır. SAVİ'nin normal referans değerleri Thomas ve ark. tarafından  $23 \pm 7.9$  ml /m<sup>2</sup> ve yapılan başka bir toplum merkezli çalışmada ise  $23 \pm 6$  ml/m<sup>2</sup> olarak bulunmuştur. Biplane Simpson yöntemi ve biplane area-length yöntemi ile ise normal referans SAVİ değerleri ise sırasıyla  $20 \pm 6$  ml/m<sup>2</sup> ve  $21 \pm 7$  ml/m<sup>2</sup> olarak belirtilmiştir [176], [177]. Genellikle SAVİ'nin  $< 32$  ml/m<sup>2</sup> olması kesin olmamakla normal için üst sınır olarak kabul edilmiştir [156]. Çalışmamızda prediyabetik hasta grubunda SAVİ değerleri henüz patolojik düzeylerde olmasa da kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ( $p=0.027$ ). Prediyabette bozulan SV diyastolik fonksiyonlarına bağlı gelişen sol atriyal dilatasyon, SAVİ'nin bu hastalarda artışının sebebi olabilir. Çalışma sonuçlarında ayrıca klinik pratikte 3D ekokardiyografik değerlendirme sırasında llen parametrelerden Vmaks, Vmin, VpreA ve TSV hacimleri de ayrıca SAVİ ile koreleydi. Yine EF, SA ve SVEDÇ ile SAVİ arasında ise herhangi bir ilişki tespit edemedik.

SA volüm hesabında Manyetik Rezonans (MR)' in altın standart olduğu yapılan bir kadavra çalışmasında net olarak gösterilmiştir [132]. 3D EKO ile llen SA

volümünün MR (altın standart) ile karşılaştırıldığı bir çalışmada iki yöntem arasında iyi bir korelasyon izlenmiştir [133]. SA volümünün 3D EKO ile hesaplanması ilk olarak Keller ve ark. ile Rodevand ve ark. tarafından yapılmıştır [134], [122]. Daha sonra ölçümü daha basitleştiren Jenkins ve ark. bu yöntemi sağlıklı 106 hasta üzerinde denemişlerdir [135]. Her ne kadar yapılan ölçümler iyi korelasyon gösterse de bu çalışmada çevrimdışı hesaplama için şimdiki cihazların 8 katı kadar zaman gerekiyordu. Genelde kural olmasa da 3D EKO ile ölçülen SA volümleri MR ölçümlerine göre volümü biraz daha olduğundan düşük gösterir. Bunun sebebi de apikal dört boşluk görüntüde SA'nın ultrason dalgalarından en uzaktaki yapılar olması ve bu durumda lateral imaj rezolusyonunun istenildiği kadar iyi olmamasına neden olmasıyla açıklanmıştır. Buna rağmen 3D ile MR çoğu zaman mükemmel bir korelasyon içindedir [133].

Çalışmamızda önceden kaydedilmiş olan apikal dört boşluk ve iki boşluk görüntüleri Philips Medical Systems (QLab-Philips version 7.1) yazılımı kullanılarak hastaların klinik bilgilerinden ve 2D EKO sonuçlarından haberi olmayan iki gözlemci tarafından analiz edildi. İlk olarak SA diyastol sonu en büyük volümü ve SA sistol sonu en küçük volümü belirlendi.  $V_{maks}$ , sistol sonunda mitral kapak açılmadan hemen öncesi olan en büyük volüm;  $V_{min}$ , diyastol sonunda mitral kapak kapanmadan hemen öncesi olan SA en küçük volümü;  $V_{preA}$  ise mitral kapak tekrar açılmadan önceki volüm olarak saptanıp hesaplamalar bu volümlere dayandırılarak yapıldı. Bu ölçümler yapıldıktan sonra belirlenmiş formüller ile SA'nın diğer fonksiyonları hesaplandı. Buna göre tüm SA volüm parametre değerleri elde edildi. Sonuç olarak 3D EKO ile hesaplanan  $V_{maks}$ ,  $V_{min}$ ,  $V_{preA}$ , ASV, TSV, AEF, TEF, PEF, EI ve SAVİ parametreleri iki grup arasında karşılaştırıldı.

Zhong ve ark. yaptığı çalışmada sağlıklı bireylerde 3D EKO'daki SA volüm indekslerinin yaşa bağlı olarak değiştiği sonucuna varmışlardır [136]. Yaş ile beraber sol atriyal volüm referans değerlerinin arttığını göstermişlerdir. Ayrıca cinsiyete bağlı olarak ise değişiklik göstermediğini ortaya koymuşlardır [136]. Ayrıca De Castro ve ark. ise 3D EKO'da sol atriyal volümün yaşla beraber arttığını ortaya koymuşlardır [137]. Bizim çalışmamızda ise iki grubun yaş ortalamaları ve cinsiyetleri arasında

anlamli fark olmadığından yaşın ve cinsiyetin volüm değerlerini etkilemediğini düşünmekteyiz.

Russo ve ark yapmış olduğu çalışmada diyastolik disfonksiyon arttıķa SA Vmaks ve Vmin değerlerinin de yükseldiğini göstermişlerdir. Her ne kadar Vmaks değerinin diyastolik disfonksiyonla daha çok ilişkili olduğu çalışmalarda belirtilse de özellikle de Vmin değeri ile diyastolik disfonksiyonun daha net bir ilişkisinin olduğunu göstermişlerdir [138]. Ayrıca yine başka bir çalışmada Vmin değerinin hasta grubunda ilerde gelişebilecek major advers kardiyak olayların en iyi bağımsız prediktörü olduğu gösterilmiştir [139]. Bu bakımdan Vmin çok daha değerli hale gelmiştir ve üzerinde çalışılması gereken en önemli SA volüm parametrelerinden biri olduğu görülmektedir. Diyastolik disfonksiyon durumunda Vmaks artışının daha çok artmış SV dolum basıncı kaynaklı olduğu buna karşın Vmin artışının ise daha çok atrial kontraksiyon yetersizliğine bağlı olduğu bildirilmiştir ve özellikle Vmin ile E/Em oranı arasında güçlü korelasyon gözlenmiştir [139]. Buna bağlı olarak bizim çalışmamız incelendiğinde SA volümlerinden Vmaks ve Vmin, prediyabetik grupta normal gruba göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek izlenmiştir. Özellikle de sol atriyal gerilmenin en sensitif parametresi olan NT-proANP ile Vmin arasında korelasyona bakıldığında güçlü pozitif yönde ilişki görüldü ( $p < 0.05$ ). Sonuç olarak diyastolik disfonksiyonun değerlendirilmesi açısından Vmin'in ve bu değere bağlı diğer parametrelerin değerlendirilmesinin glukoz intoleransı olan hastaları izlemde yol gösterici sonuçlara ulaşmamızı sağlayabileceği gerçeğini düşünmekteyiz.

Sol atriyumun mekanik işlevleri kalp siklusunun farklı evrelerinde rezervuar, ileti ve güçlendirici pompa fonksiyonlarından oluşmaktadır [140]. Rezervuar işlevi ventrikül sistölü sırasında, pasif ileti işlevi ventrikül erken diyastölünde, güçlendirici pompa işlevi ise ventrikül diyastölü sırasında devreye girer [140]. SV disfonksiyonu durumunda ise sol atriyumun rezervuar, ileti ve güçlendirici pompa fonksiyonlarının yeniden düzenlenmesi sayesinde yeterli kardiyak output korunur [60]. SA hacim ve fonksiyonunda oluşabilecek ve tespit edilebilecek değişiklikler prediyabet hastalarındaki diyastolik bozukluk ile bağlantılı olabilir. Bu teze yönelik yapılan bir çalışmada yenilik olarak 3D EKO ile değerlendirilen SA'nın aktif ve pasif boşalması

arasındaki ilişki sol atriyumun nasıl çalıştığını gösteren hassas bir göstere olabilecek bir kavram olduğu bildirilmiş ve SV diyastolik disfonksiyon şiddetini yansıttığı iddia edilmiştir [141]. Bizim çalışmamızda ise prediyabet grubu sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Vmaks, Vmin, VpreA, AEF, TEF, PEF ve EI parametrelerinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir. Sadece TSV açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır. AEF, TEF ve PEF yüzdeleri yine prediyabetik grupta daha düşük çıkmıştır. VpreA ise prediyabetik grupta daha yüksek izlenmiştir. Bu sonuçlar ele alındığında SA mekanik fonksiyonlarının hastalarda kontrol grubuna göre belirli oranda bozulmuş olduğu görülmüştür. Bu açıdan özellikle prediyabetik gruptaki PEF'teki anlamlı azalmanın artmış end-diyastolik SV basıncı ile ilişkisi olduğunu düşünmek mümkündür. Sonuç olarak ileride yapılacak çalışmalarla desteklenmesi de gerektiği açıktır.

Sol atriyumun aktif işlevi esas olarak kendi miyokardının kontraktilesi tarafından ve kısmen de Frank-Starling yasasına göre VpreA tarafından belirlenir [142], [143]. Azalmış pasif SA boşalması, mitral kapak annulusun azalmış hareketi ile sonuçlanır bu da azalmış Em hızı ile gösterilebilir [141]. SA pasif boşalma bozukluğu aynı zamanda aktif kasılma öncesi büyük bir rezidüel SA hacmi yaratır. Frank-Starling prensibine göre, presistol döneminde SA presistolik hacim ve lif uzunluğu artışı nedeniyle SA kasılma kuvvetinde bir güçlenme olur. SV dolumu sırasında atriyal kasılma hayati öneme sahip olur ve 3D AEF değeri hasta grupta yüksek beklenir. Fakat çalışmamızda prediyabetiklerde AEF kontrol grubuna göre düşük çıkmıştır. Bu durum şu nedenden olabilir; hastalığın seyrinde erken bir aşamada bile oluşabilmesi muhtemel ve SA miyokard kontraktilesini etkileyen irreversibl yapısal değişikliklerin (örneğin; fibrozis veya hipertrofi) meydana gelmesi nedeniyle. SA TEF değerinin şimdiye kadar yapılan yayınlarda SA sistolik ve diyastolik fonksiyonu ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir [144]. Fakat daha ileri çalışmalarla desteklenmesi ve korele edilmesi gerektiği düşünülmüştür [133]. Bizim çalışmamızda da TEF değerlerinin prediyabetik grupta sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük olduğu sonucu çıkmıştır. Bu durumun da ayrıca diyastolik disfonksiyonla ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. SA ejeksiyonunu değerlendirmek için SA ejeksiyon indeksi ve ejeksiyon fraksiyonu incelendiğinde EI'nin ve SA ejeksiyon fraksiyonunun kontrol grubu

ile kıyaslandığında prediyabetik bireylerde anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Prediyabetik hastalarda artmış SA atım hacmi nedeniyle SA presistolik hacminin artması ventriküler dolunun sağlanabilmesi için kompenzatuvar bir mekanizmadır [145]. Prediyabet grubunda SA atım hacmi ve ejeksiyon fraksiyonu kontrol grubuna göre düşük olması sol atriyal ön yükün artması ile atım hacminin azalması şeklinde yorumlanabilir. Prediyabetik grupta SA ejeksiyon fraksiyonunun azalmış olması durumu sol atriyal yeniden şekillenmesinin veya diyabetik kardiyomyopati hastalığının bir spektrumu olduğunu düşündürebilir. SV diyastolik disfonksiyonu geliştiğinde sol atriyumun hacim olarak yeniden şekillediğini düşündüren 3D EKO bulguları olan fakat Doppler parametreleri ile aynı derecede ikna edici bulguların olmadığı bu çalışmada, bizce 2D Doppler/doku Doppler ekokardiyografi ile ölçülen dolum parametrelerinin objektif parametreler ile korele olmadığını düşündürmektedir.

Yapılan çalışmalarda ANP'nin kalp yetmezliğinde sistolik ve diyastolik fonksiyonlar hakkında net fikir elde etmeyi sağlayacak kolay kullanılabilir bir parametre olduğu gösterilmiştir [146]. Yine başkaca bir çalışmada ANP'nin toplumda VKİ, cinsiyet ve yaştan bağımsız olarak kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir [147]. ANP'ye kıyasla özellikle NT-proANP'nin daha bağımsız bir prediktör olduğu ve advers olayarı tahmin etmedeki prediktif gücünün daha fazla olduğu gösterilmiştir [147]. Çünkü NT-proANP ANP'nin aksine dolaşımda enzimatik reaksiyona uğramamaktadır ve reseptöre direkt bağlanmaktadır [148]. Bu çalışmada sensitif bir parametre olarak NT-proANP'nin prediyabetik hastalarda diyastolik disfonksiyon taramasında kullanılabilecek bir parametre olarak kullanmayı amaçladık. İlginç olarak çalışma sonucunda prediyabetik hastalarda NT-proANP seviyesi kontrol grubu olan sağlıklı populasyona göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti. Bu sonuç prediyabetik hastalarda erken başlangıçlı diyastolik disfonksiyon görülebileceği ile ilgili şüphelerimizi artıran ve daha önceki çalışma sonuçlarından farklı ve tartışılması gereken ilginç bir veri olarak ortaya çıkmıştır.

ANP daha çok atriyumlarda sentezlenen ve sekrete edilen kardiyak hormondur. 28 aminoasitli bir hormon olup birçok biyolojik etkileri vardır [149], [150]. Natriürezis,

diürezis, vazodilatatör, sitoprotektif, antihipertrofik ve renin salınımını engellemesi belirlenmiş etkileridir [149–151]. ANP'nin aurikulalardan salgılanmasını kontrol eden mekanizma için yapılan araştırmalarda, atriyum basınçları ile plazma ANP düzeyleri arasında ilişki olduğuna dair veriler birçok yayın da belirlenebilir [152], [153]. Bir başka çalışmada ise ANP salgılanmasında atriyum basıncından çok gerilmesinin rolünü vurgulamaktadır [154]. Çalışmamızda plazma NT-proANP konsantrasyonlarının prediyabetik hastalarda arttığını ( $p<0,05$ ) ve bu grup hastalarda konvazyonel 2D EKO parametrelerinden SVESÇ ile, Doppler parametrelerinden A ve Am ile, 3D volümlerinden Vmaks, Vmin ve VpreA ile pozitif yönde güçlü korelasyon gösterdiğini ve E, E/A, Em, TEF ve AEF ile negatif yönde korelasyon gösterdiğini saptadık. Çalışmamızda hafif derecede artış gösteren NT-proANP ile transmitral A ve Am oranı gibi diyastolik disfonksiyonun ekokardiyografik parametreleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu görölmüştür. Ancak daha önceki çalışmalarda hafif diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda NT-proANP ile ilerleyen disfonksiyonun sensitif bir parametresi olan doku Doppler'deki S dalgasının korele olduğu gözlenmesine rağmen bizim çalışmamızda herhangi bir anlamlı ilişki göremedik [155], [156] ( $p<0,05$ ). Bu sonuçlar bize henüz relaksasyon bozukluğunun tam anlamıyla oturmadığını düşündürmektedir. NT-proANP seviyeleri geleneksel M-mod yöntemiyle ölçölen, SVESÇ hariç, sol atriyal çap ile korele değildi. Çalışmamızda NT-proANP seviyeleri ile SV diastolik çapı veya EF arasında bir ilişki bulamadık, yalnızca atım volümü azaldıkça ANP seviyeleri artıyordu. Atım volümündeki azalma end-diyastolik basıncı ve atriyal distansiyonu arttırarak ANP salınımına neden olmuş olabilir.

Yapılan küçük çaplı birçok çalışmada, diyabetik hastalarda NT-proANP düzeyleri nondiyabetiklerle karşılaştırıldığında bazı çalışmalarda daha düşük, bazı çalışmalarda benzer düzeylerde, bazen de normalden yüksek bulunmuştur [157–161]. Bu noktada Melander ve ark. DM olan hastaların NT-proANP seviyelerinin sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında azalmış olduğunu bulmuşlardır [162]. Sonuçta da diyabetik hastaların tuz duyarlılığın azalmış olduğu sonucuna varmışlardır. Benedini ve ark. ise DM'li kalp transplant alıcılarındaki ANP düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu göstermişlerdir [163]. İlginç olarak, Moro ve ark. ise ANP'nin yükselmesinin insölin rezistansından sorumlu faktörlerin sekresyonunu inhibe ettiğini



iddia etmişlerdir [164]. Tanabe ve ark. ise her ne kadar akut hiperinsülinemi durumunda ANP düzeylerinin değişmediğini kendi çalışmalarında göstermiş olsalar da kronik hiperinsülinemi ile ANP ilişkisinin araştırılmasını gerektiğini önermişlerdir [165]. Monti ve ark. ise mitral kapak hastalığı olan hastaların glukoz tolerans bozukluğu arttıkça ANP seviyesinin de arttığını göstermişlerdir [166]. Buna karşın Magnusson ve ark. ise düşük MR-ANP düzeyinin ilerde bozulmuş glukoz toleransı gelişimi ve yeni tanı diyabet riskini arttırdığını göstermişlerdir [167]. Son olarak Bayerle-Eder ve ark. ise ANP'nin Tip 1 DM hastalarındaki erken diyastolik disfonksiyonun çok sensitif biyokimyasal bir markırı olabileceğini göstermişlerdir [168]. Görüldüğü üzere bozulmuş glukoz toleransı ile ANP ilişkisi ile ilgili çelişkili sonuçlar bulunmuş olup ileriye dönük daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

ANP ölçümü klinik pratikte zahmetli ve pahalı bir işlemken sol atriyal boyutlar ve hacim, rutin ekokardiyografik değerlendirme sırasında kolayca kantite edilebilir. Sonuç olarak diyastolik disfonksiyonunun en hafif formu olan gevşeme bozukluğunun geliştiği prediyabetik bireyler de bile normal bireylere göre daha yüksek NT-proANP düzeyi mevcuttur. Buna bağlı olarak diyastolik fonksiyon bozukluğu şüphesi olan hastalarda kardiyovasküler olay riski ve daha yoğun tedavi ve takip gerekliliğinin tayini maksadıyla basit ve kullanışlı bir yöntem olan sol atriyal hacim ölçümünün ve ANP düzey ölçümünün yapılmasını öneriyoruz.

Çalışmamızda kayda alınması gereken önemli bir sonuç daha ortaya çıkmıştır. BAG veya BGT durumlarında kardiyomiyopati süreci henüz aşkar diyabet oluşmadan önce başlamıştır. Son yıllarda diyastolik fonksiyonun değerlendirilmesinde özellikle noninvaziv yöntemler hızla gelişmiştir. Ancak bu yöntemlerle, hala hastalığın erken evresi hakkında yeterince bilgi edinememekteyiz. Bu sebeple de erken dönem diyabetik kardiyomiyopatinin patofizyolojisi net değildir. Çalışmamızda konvansiyonel ekokardiyografiye göre daha hassas bir yöntem olan 3D EKO ile yapılan ölçümlerimizde prediyabetik hastaların sistolik fonksiyonları korunmuş durumda iken diyastolik fonksiyonlarında bozulma ve buna bağlı iki grup arasında SA volümleri arasında anlamlı oranda fark saptadık. Dolayısı ile prediyabetiklerde klinik olarak tablo

ortaya çıkmadan önce diyabetik kardiyomiyopati başlamakta ek olarak insülin direnci bu duruma katkıda bulunan önemli bir neden gibi görünmektedir. SV disfonksiyonunu erken teşhis etmek zordur çünkü hastalar asemptomatik olabilir veya fizik muayenede anormal bulgular genellikle tespit edilmez [169]. Son yıllarda kardiyovasküler hastalık için dolaşımda bulunan markerların klinik olarak faydalı olduğuna dair araştırmalara yönelim olmuştur. Son zamanlara kadar ekokardiyografi genel popülasyonda SV diyastolik disfonksiyonunu değerlendirmek için tanı aracıyken, diyabetik hastaların genelinde masraflı ve sınırlı erişimden dolayı tarama amaçlı kullanımı zor olmaktadır. Ayrıca semptomsuz prelinik hastalarda kullanımında da bir sınırlama vardır. Çünkü sadece ventrükül volümüyle ilgili parametreleri değerlendirir. Basit kolaylıkla ulaşılabilir ve noninvasiv biyokimyasal testler ise sublinik kardiyak disfonksiyonu taramada ve diyabetik hastalardaki sonuçları düzeltmede yardımcı olduğu için ideal kabul edilir. Ayrıca erken dönemde saptanan bu bulgular ışığında diyabetik kardiyomiyopatiye yönelik tedavilerle klinik kalp yetmezliği önlenbilir veya en azından geciktirilebilir. 3D EKO diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kolay uygulanabilir, noninvasiv ve hızlı bir yöntemdir. Fakat görece yeni bir teknik olduğundan bazı parametrelerin standartı henüz oluşturulamamıştır. Geniş serilerde, değişik hasta gruplarında, çalışmalar yapılarak, patolojik durumların tespitindeki standartların belirlenmesi gerekmektedir. Bu noktada 3D EKO ve ANP kombinasyonu ile daha büyük çalışma gruplarında yapılacak kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Çalışmamızın bazı kısıtlamaları olmuştur. Öncelikle tüm Doppler tekniklerinde olduğu gibi yapılan değerlendirme yapan kişinin bilgi, beceri ve tecrübesine bağlıdır. Farklı kardiyologlar tarafından yapılan bu değerlendirmeler arasında çelişkiler bulunabilir. Yine, ölçüm tekniğinin açı bağımlı olması da ayrı bir handikaptır. 3D EKO'nun endokardiyal sınırları zayıf olarak ayırt etmesi ve görüntüyü olduğundan küçük göstermesi hacim tahmininde azalmalara neden olmaktadır. Ayrıca endokardiyal sınırların operatöre bağlı olarak elle çizilmesi de ölçümleri etkilemektedir [82]. 3D EKO tekniğinin sınırlılığı apikal görüntüleme kullanılması, tanjansiyel tarama planlarının dikkatsiz kullanımı sol atriyal hacim ölçümlerinde düşük tahmine neden olabilmektedir. Altın standart olan MR kullanılmaması çalışmanın sınırlılığıdır.

## 7. ÖZET

### **Giriş ve Amaç:**

Kan şekeri düzeyi normalden yüksek olmasına karşın diyabet tanısı koymaya yeterli yükseklikte değilse bu durumda kişi prediyabetik (gizli şeker hastası) olarak tanımlanır. Yani prediyabet Tip 2 diyabete adaylık durumudur. Prediyabetli bireylerde kardiyovasküler hastalık riski kan şekeri normal olan bireylere kıyasla 1.5 kat daha fazladır. SV diyastolik fonksiyonlarının belirlenmesinde çok sayıda parametre kullanılmaktadır. Bu parametreler kalp hızı, önyük gibi birçok faktörden etkilenmekte ve hızlı değişim göstermektedir, bu durum bir dezavantaj olarak karşımıza çıkmaktadır. Aynı parametrelerden çok daha az etkilenen ve oldukça güvenilir olduğu ortaya konan SA volüm değişiklikleri prognostik öneme sahiptir. SA fonksiyon ve boyutları SV sistolik ve diyastolik fonksiyonları başta olmak üzere kardiyomiopati, hipertansiyon, kapak hastalıkları ve aritmiler gibi gibi durumlardan etkilendiği ve mortalite ve morbiditenin önemli bir göstergesi olduğu bilinmektedir. ANP kalp atriumuna ait kas hücrelerinde sentez edilerek plazmaya salınan kuvvetli natriüretik, diüretik ve vazoaaktif özellikleri olan bir peptid hormondur. Atrial çapta artışın olduğu durumlarda ANP sistemi aktive olur. ANP konsantrasyonundaki artış atriyal distansiyonun derecesiyle orantılıdır. Rutin klinik kullanımda yerini alan 3D EKO, 2D EKO'ya göre kalp kaviteilerinin değerlendirilmesinde ve analizinde çok sayıda avantaja sahiptir. Bizim bu çalışmadaki amacımız prediyabetik hastalarda sol atriyal volümün değerlendirmesinde 2D EKO'dan daha üstün olan olan 3D EKO ile değerlendirip sonuçları NT-proANP düzeyleri ile karşılaştırmaktır.

### **Materyal ve Metod:**

Çalışmaya kliniğimizde OGTT yapıp BGT saptanan ve kardiyak risk faktörü ve öyküsü olmayan prediyabetik 41 hasta (17 kadın, 24 erkek) ile 43 kontrol (16 kadın,

27 erkek) olmak üzere toplam 84 kişi dahil edildi. Çalışmaya katılan tüm bireylerin klinik ve ekokardiyografik değerlendirilmesi yapıldı. 2D ekokardiyografik incelemede EF, SA çapı, E, A, E/A oranı, DZ, Em, Am, E/Em oranı, Em/Am oranı, İVGZ, İVKZ, S ve EZ ölçümleri gerçekleştirildi. 3D EKO ile SA volüm parametreleri olan Vmaks, Vmin, VpreA, TSV, TEF ve VYA değerleri kullanılarak ilgili formüllerle hesaplandı. Ayrıca her iki grubun plazma NT-proANP düzeyleri ölçüldü.

### **Bulgular:**

Her iki grup arasında yaş, cinsiyet, BMI, VYA ve diğer demografik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ( $p>0,05$ ). Her iki grup arasında EF açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ( $p>0,05$ ). Prediyabetik grubun E, A, E/A, Em, Am, Em/Am, İVGZ ve S değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek olup, bu fark istatistiksel açıdan anlamlıydı ( $p<0,05$ ). Hasta grubundaki DZ, E/Em, İVKZ ve EZ değerleri ise kontrol grubuna ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Hasta grubundaki 3D EKO ile değerlendirilen Vmaks, Vmin, VpreA ve TEF değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek olup, bu fark istatistiksel açıdan anlamlıydı ( $p<0,05$ ). TSV değerleri açısından ise anlamlı fark bulunamadı ( $p>0,05$ ). Hasta grubundaki NT-proANP değerleri kontrol grubuna göre yüksek olup bu fark istatistiksel açıdan anlamlıydı ( $p<0,05$ ). Özellikle Vmin değeri ile NT-proANP arasında pozitif yönde güçlü bir korelasyon olduğu gözlemlendi ( $r=+0,701$ ).

### **Sonuç:**

Prediyabetik hastalarda SA mekanik fonksiyonlarını gösteren 3D EKO volüm parametre değerleri ve NT-proANP düzeyleri arasında kontrol grubuna göre anlamlı fark saptanmış olup, bu artış diyastolik fonksiyon bozukluğundan kaynaklanabilir. Prediyabetik hastalarda SV diyastolik fonksiyonlarının olumsuz olarak etkilenmesi, BAG veya BGT, durumlarında kardiyomiyopati sürecinin henüz aşikar diyabet oluşmadan önce başlamış olduğuna işaret etmektedir. Sonuç olarak prediyabetiklerde klinik olarak tablo ortaya çıkmadan önce diyabetik kardiyomiyopati başlamakta ve insülin direnci bu duruma katkıda bulunan önemli bir neden gibi görünmektedir

## **8. SUMMARY**

### **Introduction and Objective:**

Although the diagnosis of diabetes is higher than normal blood sugar level is not high enough to put prediabetic this case the person (the secret diabetes) is defined as. So prediabetes type 2 diabetes candidate status. Prediyabetli risk of cardiovascular disease in individuals with normal blood glucose levels greater than 1.5 times compared to individuals. Number of parameters used in determining LV diastolic function. These parameters, heart rate, and rapid changes in preload is affected by many factors, such as shows, this situation appears to be at a disadvantage. It is much less affected by the parameters set out in the SA volume changes to be very reliable and has prognostic importance. SA function and left ventricular systolic and diastolic function of size, especially cardiomyopathy, hypertension, valvular diseases and conditions such as arrhythmias, such as is known to be an important indicator of morbidity and mortality in affected and. Emitted by the plasma ANP synthesis in the muscle cells of the heart atrium powerful natriuretic, diuretic, and vasoactive properties of a peptide hormone. In cases where the increase in atrial ANP system is activated in diameter. Increase in the concentration is proportional to the degree of ANP atrial distension. 3D echocardiography in routine clinical use, the location, the heart cavities based on 2D Echo has the advantage of a large number of evaluation and analysis. Assessment of left atrial volume in patients with prediabetic aim of this study is superior to 2D echocardiography evaluate the results of the NT-proANP levels with 3D echocardiography to compare with.

### **Materials and Methods:**

And without IGT OGTT performed in our clinic without a history of cardiac risk factors and the prediabetic 41 patients (17 female, 24 male) and 43 controls (16 women, 27 men) were included in a total of 84 people. All individuals participating in the study was the clinical and echocardiographic evaluation. 2D echocardiographic EF, LA

diameter, E, A, E / A ratio, DT, Em, Am, E / Em ratio, Em / Am ratio, IVRT, IVCT, S and ET were measured. 3D echocardiography parameters of the SA volume Vmax, Vmin, VpreA, TSV, using the values of BSA on TEF and calculated. In addition, plasma NT-proANP levels were measured in both groups.

### **Results:**

Between two groups in age, sex, BMI, BSA, and other demographic characteristics no statistically significant difference ( $p > 0.05$ ). No statistically significant difference between the two groups in terms of EF ( $p > 0.05$ ). Prediabetic group, E, A, E / A, Em, Am, Em / Am, IVRT and S values are higher than in the control group, the difference statistically significant ( $p < 0.05$ ). DZ patient group, E / Em, IVCT and ET values karşılaştırıldığında with the control group was not statistically significant ( $p > 0.05$ ). Patient group as assessed by 3D echocardiography Vmax, Vmin, VpreA and TEF values are higher than in the control group, the difference was statistically significant ( $p < 0.05$ ). In terms of TSV no significant difference ( $p > 0.05$ ). NT-proANP values in the patient group was higher than the control group, this difference was statistically significant ( $p < 0.05$ ). Especially with Vmin value of NT-proANP is a strong correlation was observed in the positive direction ( $r = +0.701$ ).

### **Conclusion:**

3D echocardiography shows the volume of the mechanical functions of prediabetic patients, SA and NT-proANP levels of parameter values than the control group no significant difference was detected, due to the increase of diastolic dysfunction. LV diastolic function in patients with prediabetic adversely affected, IFG or IGT, cardiomyopathy cases indicate that process is not yet started before onset of overt diabetes. As a result, before the emergence of prediyabetiklerde clinically table that contribute to insulin resistance, diabetic cardiomyopathy and start seems to be an important cause.

## 9. KAYNAKLAR

- [1] “DeFronzo RA. International Textbook of Diabetes Mellitus. 3rd ed. Chichester, West Sussex; Hoboken, NJ: John Wiley; 2004.”
- [2] “Rossi A, Cicoira M, Zanolla L, ve ark. Determinants and prognostic value of left atrial volume in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1425–1430.”
- [3] “Mandinov L, Eberli FR, Seiler C, Hess OM. Diastolic heart failure. *Cardiovascular Research* 2000;45:813-25.”
- [4] “Poirier P, Bogaty P, Garneau C, Marois L, Dumesnil JG. Diastolic dysfunction in normotensive men with well controlled type 2 diabetes: importance of manoeuvres in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care*. 2001,24:”
- [5] “Choong CY, Hermann HC, Weymann AE, Fifer MA. Preload dependence of Doppler-derived indexes of left ventricular diastolic function in humans. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:800-8.”
- [6] “Moller JE, Hillis GS, Oh JK, ve ark. Left atrial volume: a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;107:2207–2212.”
- [7] P. Larochelle, J. R. Cusson, J. Gutkowska, E. L. Schiffrin, P. Hamet, O. Kuchel, J. Genest, and M. Cantin, “Plasma atrial natriuretic factor concentrations in essential and renovascular hypertension.,” *British medical journal (Clinical research ed.)*, vol. 294, no. 6582, pp. 1249–52, May 1987.

- [8] A. Ganau, R. B. Devereux, S. A. Atlas, M. Pecker, M. J. Roman, P. Vargiu, R. J. Cody, and J. H. Laragh, "Plasma atrial natriuretic factor in essential hypertension: relation to cardiac size, function and systemic hemodynamics.," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 14, no. 3, pp. 715–24; discussion 725–7, Sep. 1989.
- [9] M. Vogel and S. Lösch, "Dynamic three-dimensional echocardiography with a computed tomography imaging probe: initial clinical experience with transthoracic application in infants and children with congenital heart defects.," *British heart journal*, vol. 71, no. 5, pp. 462–7, May 1994.
- [10] A. Pfützner and T. Forst, "Elevated intact proinsulin levels are indicative of Beta-cell dysfunction, insulin resistance, and cardiovascular risk: impact of the antidiabetic agent pioglitazone.," *Journal of diabetes science and technology*, vol. 5, no. 3, pp. 784–93, May 2011.
- [11] M. Stumvoll and J. Gerich, "Clinical features of insulin resistance and beta cell dysfunction and the relationship to type 2 diabetes.," *Clinics in laboratory medicine*, vol. 21, no. 1, pp. 31–51, Mar. 2001.
- [12] R. J. Jarrett, H. Keen, J. H. Fuller, and M. McCartney, "Worsening to diabetes in men with impaired glucose tolerance ('borderline diabetes').," *Diabetologia*, vol. 16, no. 1, pp. 25–30, Jan. 1979.
- [13] "Powers, A.C., Kasper, D.L., Fauci, A., Longo, D.L., Braunwald, E., Hauser, S.L., Jameson, J.L. Harrison"s Principles of Internal Medicine. (16 bs.). ABD 2005."
- [14] "Standards of medical care in diabetes--2011.," *Diabetes care*, vol. 34 Suppl 1, pp. S11–61, Jan. 2011.
- [15] K. G. Alberti and P. Z. Zimmet, "Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation.," *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, vol. 15, no. 7, pp. 539–53, Jul. 1998.
- [16] N. Unwin, J. Shaw, P. Zimmet, and K. G. M. M. Alberti, "Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention.," *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, vol. 19, no. 9, pp. 708–23, Sep. 2002.
- [17] "Devrim, Y., Satman, G., Dinçoğlu, N., Karşıdağ, K., Altuntaş, Y. Diyabetolojiye Giriş, Laboratuvar ve Klinik Tanı Kriterlerinin Standardizasyonu. 1996."



- [18] S. L. Aronoff, K. Berkowitz, B. Shreiner, and L. Want, "Glucose Metabolism and Regulation: Beyond Insulin and Glucagon," *Diabetes Spectrum*, vol. 17, no. 3, pp. 183–190, Jul. 2004.
- [19] J. E. Shaw, P. Z. Zimmet, A. M. Hodge, M. de Courten, G. K. Dowse, P. Chitson, J. Tuomilehto, and K. G. Alberti, "Impaired fasting glucose: how low should it go?," *Diabetes care*, vol. 23, no. 1, pp. 34–9, Jan. 2000.
- [20] "Foster, D.W. Diabetes Mellitus. Harrison's Principle of Internal Medicine. (14 bs., c. 2, s. 2060-2080). USA: McGraw-Hill Companies 1998."
- [21] "Diagnosis and classification of diabetes mellitus.," *Diabetes care*, vol. 27 Suppl 1, pp. S5–S10, Jan. 2004.
- [22] "Sherwin, S.R. Diabetes Mellitus. Cecil Textbook of Medicine (22 bs., s. 1425–1452) 2004."
- [23] I. Satman, T. Yilmaz, A. Sengül, S. Salman, F. Salman, S. Uygur, I. Bastar, Y. Tütüncü, M. Sargin, N. Dinççag, K. Karsidag, S. Kalaça, C. Ozcan, and H. King, "Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP).," *Diabetes care*, vol. 25, no. 9, pp. 1551–6, Sep. 2002.
- [24] W. C. Knowler, E. Barrett-Connor, S. E. Fowler, R. F. Hamman, J. M. Lachin, E. A. Walker, and D. M. Nathan, "Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin.," *The New England journal of medicine*, vol. 346, no. 6, pp. 393–403, Feb. 2002.
- [25] J. H. Fuller, M. J. Shipley, G. Rose, R. J. Jarrett, and H. Keen, "Coronary-heart-disease risk and impaired glucose tolerance. The Whitehall study.," *Lancet*, vol. 1, no. 8183, pp. 1373–6, Jun. 1980.
- [26] A. Fontbonne, E. Eschwège, F. Cambien, J. L. Richard, P. Ducimetière, N. Thibult, J. M. Warnet, J. R. Claude, and G. E. Rosselin, "Hypertriglyceridaemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. Results from the 11-year follow-up of the Paris Prospective Study.," *Diabetologia*, vol. 32, no. 5, pp. 300–4, May 1989.
- [27] K. Pyörälä, "Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease: results from two population studies in Finland.," *Diabetes care*, vol. 2, no. 2, pp. 131–41.
- [28] M. Tominaga, H. Eguchi, H. Manaka, K. Igarashi, T. Kato, and A. Sekikawa, "Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study.," *Diabetes care*, vol. 22, no. 6, pp. 920–4, Jun. 1999.

- [29] J. I. Barzilay, C. F. Spiekerman, P. W. Wahl, L. H. Kuller, M. Cushman, C. D. Furberg, A. Dobs, J. F. Polak, and P. J. Savage, "Cardiovascular disease in older adults with glucose disorders: comparison of American Diabetes Association criteria for diabetes mellitus with WHO criteria.," *Lancet*, vol. 354, no. 9179, pp. 622–5, Aug. 1999.
- [30] G. Sommer, A. Garten, S. Petzold, A. G. Beck-Sickinger, M. Blüher, M. Stumvoll, and M. Fasshauer, "Visfatin/PBEF/Nampt: structure, regulation and potential function of a novel adipokine.," *Clinical science (London, England : 1979)*, vol. 115, no. 1, pp. 13–23, Jul. 2008.
- [31] R. H. Eckel, R. Kahn, R. M. Robertson, and R. A. Rizza, "Preventing cardiovascular disease and diabetes: a call to action from the American Diabetes Association and the American Heart Association.," *Circulation*, vol. 113, no. 25, pp. 2943–6, Jun. 2006.
- [32] D. A. de Luis, M. G. Sagrado, R. Conde, R. Aller, and O. Izaola, "Relation of visfatin to cardiovascular risk factors and adipocytokines in patients with impaired fasting glucose.," *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, Jan. 2009.
- [33] J. E. Gerich, "Is insulin resistance the principal cause of type 2 diabetes?," *Diabetes, obesity & metabolism*, vol. 1, no. 5, pp. 257–63, Sep. 1999.
- [34] J.-W. Liu, D. Liu, K.-Z. Cui, Y. Xu, Y.-B. Li, Y.-M. Sun, and Y. Su, "Recent advances in understanding the biochemical and molecular mechanism of diabetic cardiomyopathy.," *Biochemical and biophysical research communications*, vol. 427, no. 3, pp. 441–3, Oct. 2012.
- [35] M. J. Garcia, J. D. Thomas, and A. L. Klein, "New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function.," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 32, no. 4, pp. 865–75, Oct. 1998.
- [36] K. E. Schober, V. L. Fuentes, and J. D. Bonagura, "Comparison between invasive hemodynamic measurements and noninvasive assessment of left ventricular diastolic function by use of Doppler echocardiography in healthy anesthetized cats.," *American journal of veterinary research*, vol. 64, no. 1, pp. 93–103, Jan. 2003.
- [37] J. F. Robillon, J. L. Sadoul, D. Jullien, P. Morand, and P. Freychet, "Abnormalities suggestive of cardiomyopathy in patients with type 2 diabetes of relatively short duration.," *Diabète & métabolisme*, vol. 20, no. 5, pp. 473–80.
- [38] J. Posner, R. Ilya, K. Wanderman, and S. Weitzman, "Systolic time intervals in diabetes.," *Diabetologia*, vol. 24, no. 4, pp. 249–52, Apr. 1983.
- [39] J. Salazar, A. Rivas, M. Rodriguez, J. Felipe, M. D. Garcia, and J. Bone, "Left ventricular function determined by Doppler echocardiography in adolescents

- with type I (insulin-dependent) diabetes mellitus.," *Acta cardiologica*, vol. 49, no. 5, pp. 435–9, Jan. 1994.
- [40] K. Hayashi, K. Okumura, H. Matsui, K. Murase, H. Kamiya, Y. Saburi, Y. Numaguchi, Y. Toki, and T. Hayakawa, "Involvement of 1,2-diacylglycerol in improvement of heart function by etomoxir in diabetic rats.," *Life sciences*, vol. 68, no. 13, pp. 1515–26, Feb. 2001.
- [41] S. S. Coughlin, D. L. Pearle, K. L. Baughman, A. Wasserman, and M. C. Tefft, "Diabetes mellitus and risk of idiopathic dilated cardiomyopathy. The Washington, DC Dilated Cardiomyopathy Study.," *Annals of epidemiology*, vol. 4, no. 1, pp. 67–74, Jan. 1994.
- [42] V. C. Baum, L. L. Levitsky, and R. M. Englander, "Abnormal cardiac function after exercise in insulin-dependent diabetic children and adolescents.," *Diabetes care*, vol. 10, no. 3, pp. 319–23.
- [43] A. Vered, A. Battler, P. Segal, D. Liberman, Y. Yerushalmi, M. Berezin, and H. N. Neufeld, "Exercise-induced left ventricular dysfunction in young men with asymptomatic diabetes mellitus (diabetic cardiomyopathy).," *The American journal of cardiology*, vol. 54, no. 6, pp. 633–7, Sep. 1984.
- [44] A. Warley, J. M. Powell, and J. N. Skepper, "Capillary surface area is reduced and tissue thickness from capillaries to myocytes is increased in the left ventricle of streptozotocin-diabetic rats.," *Diabetologia*, vol. 38, no. 4, pp. 413–21, Apr. 1995.
- [45] M. Eto, K. Watanabe, M. Sekiguchi, Y. Iwashima, A. Morikawa, E. Oshima, and K. Ishii, "Metabolic and morphological changes of the heart in Chinese hamsters (CHAD strain) with spontaneous long-term diabetes.," *Diabetes research and clinical practice*, vol. 3, no. 6, pp. 297–305.
- [46] M. J. Seager, P. K. Singal, R. Orchard, G. N. Pierce, and N. S. Dhalla, "Cardiac cell damage: a primary myocardial disease in streptozotocin-induced chronic diabetes.," *British journal of experimental pathology*, vol. 65, no. 5, pp. 613–23, Oct. 1984.
- [47] S. Nunoda, A. Genda, N. Sugihara, A. Nakayama, S. Mizuno, and R. Takeda, "Quantitative approach to the histopathology of the biopsied right ventricular myocardium in patients with diabetes mellitus.," *Heart and vessels*, vol. 1, no. 1, pp. 43–7, Feb. 1985.
- [48] G. Cerasola, M. Donatelli, S. Cottone, G. D'Ignoto, L. Grasso, M. L. Morici, C. Terrizzi, S. Verga, and G. D. Bompiani, "Effects of dynamic exercise and metabolic control on left ventricular performance in insulin-dependent diabetes mellitus.," *Acta diabetologica latina*, vol. 24, no. 3, pp. 263–70.

- [49] G. Jermendy, M. Z. Koltai, L. Kammerer, L. Cserhalmi, M. Istvánffy, J. Szelényi, and G. Pogátsa, "Myocardial systolic alterations of insulin-dependent diabetics in rest.," *Acta cardiologica*, vol. 39, no. 3, pp. 185–90, Jan. 1984.
- [50] A. K. Das, J. P. Das, and S. Chandrasekar, "Specific heart muscle disease in diabetes mellitus--a functional structural correlation.," *International journal of cardiology*, vol. 17, no. 3, pp. 299–302, Dec. 1987.
- [51] S. Zoneraich, "Small-vessel disease, coronary artery vasodilator reserve, and diabetic cardiomyopathy.," *Chest*, vol. 94, no. 1, pp. 5–7, Jul. 1988.
- [52] V. W. Fischer, H. B. Barner, and M. L. Leskiw, "Capillary basal laminar thickness in diabetic human myocardium.," *Diabetes*, vol. 28, no. 8, pp. 713–9, Aug. 1979.
- [53] R. I. Hamby, S. Zoneraich, and L. Sherman, "Diabetic cardiomyopathy.," *JAMA : the journal of the American Medical Association*, vol. 229, no. 13, pp. 1749–54, Sep. 1974.
- [54] S. K. Rajan and S. M. Gokhale, "Cardiovascular function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus: a study using noninvasive methods.," *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 958, pp. 425–30, Apr. 2002.
- [55] A. Q. Galvan, F. Galetta, A. Natali, E. Muscelli, A. M. Sironi, G. Cini, S. Camastra, and E. Ferrannini, "Insulin resistance and hyperinsulinemia: No independent relation to left ventricular mass in humans.," *Circulation*, vol. 102, no. 18, pp. 2233–8, Oct. 2000.
- [56] M. K. Rutter, H. Parise, E. J. Benjamin, D. Levy, M. G. Larson, J. B. Meigs, R. W. Nesto, P. W. F. Wilson, and R. S. Vasan, "Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: sex-related differences in the Framingham Heart Study.," *Circulation*, vol. 107, no. 3, pp. 448–54, Jan. 2003.
- [57] "Weyman AE. Principles and Practice of Echocardiography 2nd ed. Philadelphia: Lea&Fabiger, 1994:471-478."
- [58] J. H. Mitchell and W. Shapiro, "Atrial function and the hemodynamic consequences of atrial fibrillation in man.," *The American journal of cardiology*, vol. 23, no. 4, pp. 556–67, Apr. 1969.
- [59] C. P. Appleton, L. K. Hatle, and R. L. Popp, "Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study.," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 12, no. 2, pp. 426–40, Aug. 1988.
- [60] A. Prioli, P. Marino, L. Lanzoni, and P. Zardini, "Increasing degrees of left ventricular filling impairment modulate left atrial function in humans.," *The American journal of cardiology*, vol. 82, no. 6, pp. 756–61, Sep. 1998.

- [61] L. Mandinov, F. R. Eberli, C. Seiler, and O. M. Hess, "Diastolic heart failure.," *Cardiovascular research*, vol. 45, no. 4, pp. 813–25, Mar. 2000.
- [62] R. M. Lang, M. Bierig, R. B. Devereux, F. A. Flachskampf, E. Foster, P. A. Pellikka, M. H. Picard, M. J. Roman, J. Seward, J. S. Shanewise, S. D. Solomon, K. T. Spencer, M. S. J. Sutton, and W. J. Stewart, "Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiograph," *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography*, vol. 18, no. 12, pp. 1440–63, Dec. 2005.
- [63] J. E. Moller, G. S. Hillis, J. K. Oh, J. B. Seward, G. S. Reeder, R. S. Wright, S. W. Park, K. R. Bailey, and P. A. Pellikka, "Left atrial volume: a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction.," *Circulation*, vol. 107, no. 17, pp. 2207–12, May 2003.
- [64] D. Reed, R. D. Abbott, M. L. Smucker, and S. Kaul, "Prediction of outcome after mitral valve replacement in patients with symptomatic chronic mitral regurgitation. The importance of left atrial size.," *Circulation*, vol. 84, no. 1, pp. 23–34, Jul. 1991.
- [65] F. Triposkiadis, K. Tentolouris, A. Androulakis, A. Trikas, K. Toutouzas, M. Kyriakidis, J. Gialafos, and P. Toutouzas, "Left atrial mechanical function in the healthy elderly: new insights from a combined assessment of changes in atrial volume and transmitral flow velocity.," *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography*, vol. 8, no. 6, pp. 801–9.
- [66] S. F. Nagueh, C. P. Appleton, T. C. Gillebert, P. N. Marino, J. K. Oh, O. A. Smiseth, A. D. Waggoner, F. A. Flachskampf, P. A. Pellikka, and A. Evangelisa, "Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography.," *European journal of echocardiography: the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*, vol. 10, no. 2, pp. 165–93, Mar. 2009.
- [67] A. Lange, P. Palka, D. J. Burstow, and M. J. Godman, "Three-dimensional echocardiography: historical development and current applications.," *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography*, vol. 14, no. 5, pp. 403–12, May 2001.
- [68] K. Sheikh, S. W. Smith, O. von Ramm, and J. Kisslo, "Real-time, three-dimensional echocardiography: feasibility and initial use.," *Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.)*, vol. 8, no. 1, pp. 119–25, Jan. 1991.
- [69] A. Ludomirsky, R. Vermilion, J. Nesser, G. Marx, M. Vogel, R. Derman, and N. Pandian, "Transthoracic real-time three-dimensional echocardiography using the

- rotational scanning approach for data acquisition.,” *Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.)*, vol. 11, no. 6, pp. 599–606, Nov. 1994.
- [70] N. G. Pandian, J. Roelandt, N. C. Nanda, L. Sugeng, Q. L. Cao, J. Azevedo, S. L. Schwartz, M. A. Vannan, A. Ludomirski, and G. Marx, “Dynamic three-dimensional echocardiography: methods and clinical potential.,” *Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.)*, vol. 11, no. 3, pp. 237–59, May 1994.
- [71] T. Binder, S. Globits, M. Zangeneh, H. Gabriel, W. Röthy, J. Koller, and D. Glogar, “Three-dimensional echocardiography using a transoesophageal imaging probe. Potentials and technical considerations.,” *European heart journal*, vol. 17, no. 4, pp. 619–28, Apr. 1996.
- [72] K. Miyatake, S. Izumi, M. Okamoto, N. Kinoshita, H. Asonuma, H. Nakagawa, K. Yamamoto, M. Takamiya, H. Sakakibara, and Y. Nimura, “Semiquantitative grading of severity of mitral regurgitation by real-time two-dimensional Doppler flow imaging technique.,” *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 7, no. 1, pp. 82–8, Jan. 1986.
- [73] F. Helmcke, N. C. Nanda, M. C. Hsiung, B. Soto, C. K. Adey, R. G. Goyal, and R. P. Gatewood, “Color Doppler assessment of mitral regurgitation with orthogonal planes.,” *Circulation*, vol. 75, no. 1, pp. 175–83, Jan. 1987.
- [74] L. D. Jacobs, I. S. Salgo, S. Goonewardena, L. Weinert, P. Coon, D. Bardo, O. Gerard, P. Allain, J. L. Zamorano, L. P. de Isla, V. Mor-Avi, and R. M. Lang, “Rapid online quantification of left ventricular volume from real-time three-dimensional echocardiographic data.,” *European heart journal*, vol. 27, no. 4, pp. 460–8, Mar. 2006.
- [75] C. Jenkins, S. Moir, J. Chan, D. Rakhit, B. Haluska, and T. H. Marwick, “Left ventricular volume measurement with echocardiography: a comparison of left ventricular opacification, three-dimensional echocardiography, or both with magnetic resonance imaging.,” *European heart journal*, vol. 30, no. 1, pp. 98–106, Jan. 2009.
- [76] L. Sugeng, L. Weinert, and R. M. Lang, “Left ventricular assessment using real time three dimensional echocardiography.,” *Heart (British Cardiac Society)*, vol. 89 Suppl 3, pp. iii29–36, Nov. 2003.
- [77] A. S. Gopal, M. J. Schnellbaecher, Z. Shen, O. O. Akinboboye, P. M. Sapin, and D. L. King, “Freehand three-dimensional echocardiography for measurement of left ventricular mass: in vivo anatomic validation using explanted human hearts.,” *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 30, no. 3, pp. 802–10, Sep. 1997.
- [78] J. Hansegård, S. Urheim, K. Lunde, S. Malm, and S. I. Rabben, “Semi-automated quantification of left ventricular volumes and ejection fraction by real-time three-

- dimensional echocardiography.,” *Cardiovascular ultrasound*, vol. 7, p. 18, Jan. 2009.
- [79] A.-C. Pouleur, J.-B. le Polain de Waroux, A. Pasquet, B. L. Gerber, O. Gérard, P. Allain, and J.-L. J. Vanoverschelde, “Assessment of left ventricular mass and volumes by three-dimensional echocardiography in patients with or without wall motion abnormalities: comparison against cine magnetic resonance imaging.,” *Heart (British Cardiac Society)*, vol. 94, no. 8, pp. 1050–7, Aug. 2008.
- [80] D. Lee, A. R. Fuisz, P. H. Fan, T. L. Hsu, C. P. Liu, and H. T. Chiang, “Real-time 3-dimensional echocardiographic evaluation of left ventricular volume: correlation with magnetic resonance imaging--a validation study.,” *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography*, vol. 14, no. 10, pp. 1001–9, Oct. 2001.
- [81] H. P. Köhl, A. Franke, U. Janssens, M. Merx, J. Graf, W. Krebs, H. Reul, G. Rau, R. Hoffmann, H. G. Klues, and P. Hanrath, “Three-dimensional echocardiographic determination of left ventricular volumes and function by multiplane transesophageal transducer: dynamic in vitro validation and in vivo comparison with angiography and thermodilution.,” *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography*, vol. 11, no. 12, pp. 1113–24, Dec. 1998.
- [82] V. Mor-Avi, C. Jenkins, H. P. Köhl, H.-J. Nesser, T. Marwick, A. Franke, C. Ebner, B. H. Freed, R. Steringer-Mascherbauer, H. Pollard, L. Weinert, J. Niel, L. Sugeng, and R. M. Lang, “Real-time 3-dimensional echocardiographic quantification of left ventricular volumes: multicenter study for validation with magnetic resonance imaging and investigation of sources of error.,” *JACC. Cardiovascular imaging*, vol. 1, no. 4, pp. 413–23, Jul. 2008.
- [83] G. Griebel, “Is there a future for neuropeptide receptor ligands in the treatment of anxiety disorders?,” *Pharmacology & therapeutics*, vol. 82, no. 1, pp. 1–61, Apr. 1999.
- [84] W. G. Forssmann, R. Richter, and M. Meyer, “The endocrine heart and natriuretic peptides: histochemistry, cell biology, and functional aspects of the renal urodilatin system.,” *Histochemistry and cell biology*, vol. 110, no. 4, pp. 335–57, Oct. 1998.
- [85] Q. Wu, Y. O. Xu-Cai, S. Chen, and W. Wang, “Corin: new insights into the natriuretic peptide system.,” *Kidney international*, vol. 75, no. 2, pp. 142–6, Jan. 2009.
- [86] J. Mair, W. Friedl, S. Thomas, and B. Puschendorf, “Natriuretic peptides in assessment of left-ventricular dysfunction.,” *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation. Supplementum*, vol. 230, pp. 132–42, Jan. 1999.

- [87] J. Genest and M. Cantin, "Atrial natriuretic factor.," *Circulation*, vol. 75, no. 1 Pt 2, pp. 1118–24, Jan. 1987.
- [88] A. Clerico, S. Del Ry, and D. Giannessi, "Measurement of cardiac natriuretic hormones (atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and related peptides) in clinical practice: the need for a new generation of immunoassay methods.," *Clinical chemistry*, vol. 46, no. 10, pp. 1529–34, Oct. 2000.
- [89] S. Akabane, S. Kojima, Y. Igarashi, M. Kawamura, Y. Matsushima, and K. Ito, "Release of atrial natriuretic polypeptide by graded right atrial distension in anesthetized dogs.," *Life sciences*, vol. 40, no. 2, pp. 119–25, Jan. 1987.
- [90] D. M. Ackermann, B. S. Edwards, L. E. Wold, and J. C. Burnette, "Atrial natriuretic peptide: localization in the human heart.," *JAMA : the journal of the American Medical Association*, vol. 256, no. 8, p. 1048.
- [91] J. Tang, C. W. Xie, C. B. Xu, B. Q. Jiang, Y. Y. Xu, J. Y. Zhang, Z. H. Meng, H. J. Wu, L. S. Liu, and D. Chang, "Therapeutic actions of alpha-human atrial natriuretic polypeptide in 16 clinical cases.," *Life sciences*, vol. 40, no. 21, pp. 2077–86, May 1987.
- [92] M. Kohno, K. Yasunari, T. Matsuura, K. Murakawa, and T. Takeda, "Circulating atrial natriuretic polypeptide in essential hypertension.," *American heart journal*, vol. 113, no. 5, pp. 1160–3, May 1987.
- [93] W. M. Janssen, P. E. de Jong, G. K. van der Hem, and D. de Zeeuw, "Effect of human atrial natriuretic peptide on blood pressure after sodium depletion in essential hypertension.," *British medical journal (Clinical research ed.)*, vol. 293, no. 6543, pp. 351–3, Aug. 1986.
- [94] A. V Chobanian, G. L. Bakris, H. R. Black, W. C. Cushman, L. A. Green, J. L. Izzo, D. W. Jones, B. J. Materson, S. Oparil, J. T. Wright, and E. J. Roccella, "The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report.," *JAMA : the journal of the American Medical Association*, vol. 289, no. 19, pp. 2560–72, May 2003.
- [95] S. F. Nagueh, C. P. Appleton, T. C. Gillebert, P. N. Marino, J. K. Oh, O. A. Smiseth, A. D. Waggoner, F. A. Flachskampf, P. A. Pellikka, and A. Evangelista, "Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography.," *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*, vol. 22, no. 2, pp. 107–33, Feb. 2009.
- [96] D. R. Matthews, J. P. Hosker, A. S. Rudenski, B. A. Naylor, D. F. Treacher, and R. C. Turner, "Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man.," *Diabetologia*, vol. 28, no. 7, pp. 412–9, Jul. 1985.



- [97] P. Poirier, P. Bogaty, C. Garneau, L. Marois, and J. G. Dumesnil, “Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes: importance of maneuvers in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy.,” *Diabetes care*, vol. 24, no. 1, pp. 5–10, Jan. 2001.
- [98] A. Rodríguez, H. Delgado-Cohen, J. Reviriego, and M. Serrano-Ríos, “Risk factors associated with metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus patients according to World Health Organization, Third Report National Cholesterol Education Program, and International Diabetes Federation definitions.,” *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, vol. 4, pp. 1–4, Jan. 2011.
- [99] M. Lankisch, R. FÜth, D. Schotes, B. Rose, H. Lapp, W. Rathmann, B. Haastert, H. Gülker, W. A. Scherbaum, and S. Martin, “High prevalence of undiagnosed impaired glucose regulation and diabetes mellitus in patients scheduled for an elective coronary angiography.,” *Clinical research in cardiology: official journal of the German Cardiac Society*, vol. 95, no. 2, pp. 80–7, Feb. 2006.
- [100] M. Hanefeld and T. Temelkova-Kurktschiev, “The postprandial state and the risk of atherosclerosis.,” *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*, vol. 14 Suppl 3, pp. S6–11, Aug. 1997.
- [101] S. H. Saydah, M. Miret, J. Sung, C. Varas, D. Gause, and F. L. Brancati, “Postchallenge hyperglycemia and mortality in a national sample of U.S. adults.,” *Diabetes care*, vol. 24, no. 8, pp. 1397–402, Aug. 2001.
- [102] R. S. Bhatia, J. V Tu, D. S. Lee, P. C. Austin, J. Fang, A. Haouzi, Y. Gong, and P. P. Liu, “Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study.,” *The New England journal of medicine*, vol. 355, no. 3, pp. 260–9, Jul. 2006.
- [103] M. Zabalgaitia, M. F. Ismaeil, L. Anderson, and F. A. Maklady, “Prevalence of diastolic dysfunction in normotensive, asymptomatic patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus.,” *The American journal of cardiology*, vol. 87, no. 3, pp. 320–3, Feb. 2001.
- [104] K. Mizushige, L. Yao, T. Noma, H. Kiyomoto, Y. Yu, N. Hosomi, K. Ohmori, and H. Matsuo, “Alteration in left ventricular diastolic filling and accumulation of myocardial collagen at insulin-resistant prediabetic stage of a type II diabetic rat model.,” *Circulation*, vol. 101, no. 8, pp. 899–907, Feb. 2000.
- [105] G. F. Avendano, R. K. Agarwal, R. I. Bashey, M. M. Lyons, B. J. Soni, G. N. Jyothirmayi, and T. J. Regan, “Effects of glucose intolerance on myocardial function and collagen-linked glycation.,” *Diabetes*, vol. 48, no. 7, pp. 1443–7, Jul. 1999.

- [106] G. R. Norton, G. Candy, and A. J. Woodiwiss, "Aminoguanidine prevents the decreased myocardial compliance produced by streptozotocin-induced diabetes mellitus in rats.," *Circulation*, vol. 93, no. 10, pp. 1905–12, May 1996.
- [107] S. Cosson and J. P. Kevorkian, "Left ventricular diastolic dysfunction: an early sign of diabetic cardiomyopathy?," *Diabetes & metabolism*, vol. 29, no. 5, pp. 455–66, Nov. 2003.
- [108] M. R. Zile and D. L. Brutsaert, "New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function.," *Circulation*, vol. 105, no. 11, pp. 1387–93, Mar. 2002.
- [109] S. C. Gough, J. Smyllie, M. Barker, K. E. Berkin, P. J. Rice, and P. J. Grant, "Diastolic dysfunction is not related to changes in glycaemic control over 6 months in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. A cross-sectional study.," *Acta diabetologica*, vol. 32, no. 2, pp. 110–5, Jun. 1995.
- [110] W. H. Herman, T. J. Hoerger, M. Brandle, K. Hicks, S. Sorensen, P. Zhang, R. F. Hamman, R. T. Ackermann, M. M. Engelgau, and R. E. Ratner, "The cost-effectiveness of lifestyle modification or metformin in preventing type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance.," *Annals of internal medicine*, vol. 142, no. 5, pp. 323–32, Mar. 2005.
- [111] "Relationship of body size and shape to the development of diabetes in the diabetes prevention program.," *Obesity (Silver Spring, Md.)*, vol. 14, no. 11, pp. 2107–17, Nov. 2006.
- [112] Z. Wang, F.-F. Wang, X.-J. Zhu, J.-J. Luo, Y. Han, X.-P. Pan, L. Zhang, X.-J. Ma, Y.-Q. Bao, and W.-P. Jia, "[Metabolic syndrome and microalbuminuria accompanied with hyperglycemia in community subjects].," *Zhonghua yi xue za zhi*, vol. 92, no. 36, pp. 2526–9, Sep. 2012.
- [113] A. Rossi, M. Cicoira, L. Zanolla, R. Sandrini, G. Golia, P. Zardini, and M. Enriquez-Sarano, "Determinants and prognostic value of left atrial volume in patients with dilated cardiomyopathy.," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 40, no. 8, p. 1425, Oct. 2002.
- [114] T. Jikuhara, T. Sumimoto, N. Tarumi, F. Yuasa, T. Hattori, T. Sugiura, and T. Iwasaka, "Left atrial function as a reliable predictor of exercise capacity in patients with recent myocardial infarction.," *Chest*, vol. 111, no. 4, pp. 922–8, Apr. 1997.
- [115] S. J. Lester, E. W. Ryan, N. B. Schiller, and E. Foster, "Best method in clinical practice and in research studies to determine left atrial size.," *The American journal of cardiology*, vol. 84, no. 7, pp. 829–32, Oct. 1999.
- [116] C. Corsi, R. M. Lang, F. Veronesi, L. Weinert, E. G. Caiani, P. MacEneaney, C. Lamberti, and V. Mor-Avi, "Volumetric quantification of global and regional left

ventricular function from real-time three-dimensional echocardiographic images.," *Circulation*, vol. 112, no. 8, pp. 1161–70, Aug. 2005.

- [117] A. S. Gopal, A. M. Keller, R. Rigling, and D. L. King, "Left ventricular volume and endocardial surface area by three-dimensional echocardiography: comparison with two-dimensional echocardiography and nuclear magnetic resonance imaging in normal subjects.," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 22, no. 1, pp. 258–70, Jul. 1993.
- [118] T. Buck, F. Schön, D. Baumgart, R. Leischik, T. Schappert, I. Kupferwasser, J. Meyer, G. Görge, M. Haude, and R. Erbel, "Tomographic left ventricular volume determination in the presence of aneurysm by three-dimensional echocardiographic imaging. I: Asymmetric model hearts.," *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography*, vol. 9, no. 4, pp. 488–500.
- [119] H. L. Wyatt, S. Meerbaum, M. K. Heng, P. Gueret, and E. Corday, "Cross-sectional echocardiography. III. Analysis of mathematic models for quantifying volume of symmetric and asymmetric left ventricles.," *American heart journal*, vol. 100, no. 6 Pt 1, pp. 821–8, Dec. 1980.
- [120] A. S. Gopal, Z. Shen, P. M. Sapin, A. M. Keller, M. J. Schnellbaecher, D. W. Leibowitz, O. O. Akinboboye, R. A. Rodney, D. K. Blood, and D. L. King, "Assessment of cardiac function by three-dimensional echocardiography compared with conventional noninvasive methods.," *Circulation*, vol. 92, no. 4, pp. 842–53, Aug. 1995.
- [121] M. L. Chuang, M. G. Hibberd, C. J. Salton, R. A. Beaudin, M. F. Riley, R. A. Parker, P. S. Douglas, and W. J. Manning, "Importance of imaging method over imaging modality in noninvasive determination of left ventricular volumes and ejection fraction: assessment by two- and three-dimensional echocardiography and magnetic resonance imaging.," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 35, no. 2, pp. 477–84, Feb. 2000.
- [122] A. M. Keller, A. S. Gopal, and D. L. King, "Left and right atrial volume by freehand three-dimensional echocardiography: in vivo validation using magnetic resonance imaging.," *European journal of echocardiography: the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*, vol. 1, no. 1, pp. 55–65, Mar. 2000.
- [123] P. S. Douglas, "The left atrium: a biomarker of chronic diastolic dysfunction and cardiovascular disease risk.," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 42, no. 7, pp. 1206–7, Oct. 2003.
- [124] T. S. M. Tsang, M. E. Barnes, B. J. Gersh, K. R. Bailey, and J. B. Seward, "Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden.," *The American journal of cardiology*, vol. 90, no. 12, pp. 1284–9, Dec. 2002.

- [125] T. S. M. Tsang, W. P. Abhayaratna, M. E. Barnes, Y. Miyasaka, B. J. Gersh, K. R. Bailey, S. S. Cha, and J. B. Seward, "Prediction of cardiovascular outcomes with left atrial size: is volume superior to area or diameter?," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 47, no. 5, pp. 1018–23, Mar. 2006.
- [126] R. Beinart, V. Boyko, E. Schwammenthal, R. Kuperstein, A. Sagie, H. Hod, S. Matetzky, S. Behar, M. Eldar, and M. S. Feinberg, "Long-term prognostic significance of left atrial volume in acute myocardial infarction.," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 44, no. 2, pp. 327–34, Jul. 2004.
- [127] J. R. Kizer, J. N. Bella, V. Palmieri, J. E. Liu, L. G. Best, E. T. Lee, M. J. Roman, and R. B. Devereux, "Left atrial diameter as an independent predictor of first clinical cardiovascular events in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study (SHS).," *American heart journal*, vol. 151, no. 2, pp. 412–8, Feb. 2006.
- [128] B. M. Psaty, T. A. Manolio, L. H. Kuller, R. A. Kronmal, M. Cushman, L. P. Fried, R. White, C. D. Furberg, and P. M. Rautaharju, "Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults.," *Circulation*, vol. 96, no. 7, pp. 2455–61, Oct. 1997.
- [129] S. M. Vaziri, M. G. Larson, E. J. Benjamin, and D. Levy, "Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study.," *Circulation*, vol. 89, no. 2, pp. 724–30, Feb. 1994.
- [130] B. A. Popescu, A. C. Popescu, F. Antonini-Canterin, D. Rubin, P. Cappelletti, R. Piazza, C. Ginhina, D. Dimulescu, C. C. Beladan, and G. L. Nicolosi, "Prognostic role of left atrial volume in elderly patients with symptomatic stable chronic heart failure: comparison with left ventricular diastolic dysfunction and B-type natriuretic peptide.," *Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.)*, vol. 24, no. 10, pp. 1035–43, Nov. 2007.
- [131] C. P. Appleton, J. M. Galloway, M. S. Gonzalez, M. Gaballa, and M. A. Basnight, "Estimation of left ventricular filling pressures using two-dimensional and Doppler echocardiography in adult patients with cardiac disease. Additional value of analyzing left atrial size, left atrial ejection fraction and the difference in duration of pul.," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 22, no. 7, pp. 1972–82, Dec. 1993.
- [132] V. M. Järvinen, M. M. Kupari, P. E. Hekali, and V. P. Poutanen, "Right atrial MR imaging studies of cadaveric atrial casts and comparison with right and left atrial volumes and function in healthy subjects.," *Radiology*, vol. 191, no. 1, pp. 137–42, Apr. 1994.
- [133] R. Artang, R. Q. Migrino, L. Harmann, M. Bowers, and T. D. Woods, "Left atrial volume measurement with automated border detection by 3-dimensional echocardiography: comparison with Magnetic Resonance Imaging.," *Cardiovascular ultrasound*, vol. 7, p. 16, Jan. 2009.

- [134] O. Rodevan, R. Bjornerheim, M. Ljosland, J. Maehle, H. J. Smith, and H. Ihlen, "Left atrial volumes assessed by three- and two-dimensional echocardiography compared to MRI estimates.," *International journal of cardiac imaging*, vol. 15, no. 5, pp. 397–410, Oct. 1999.
- [135] C. Jenkins, K. Bricknell, and T. H. Marwick, "Use of real-time three-dimensional echocardiography to measure left atrial volume: comparison with other echocardiographic techniques.," *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography*, vol. 18, no. 9, pp. 991–7, Sep. 2005.
- [136] L. Zhong, L. K. Tan, C. J. Finn, D. Ghista, R. Liew, and Z. P. Ding, "Effects of age and gender on left atrial ejection force and volume from real-time three-dimensional echocardiography.," *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*, vol. 41, no. 4, pp. 161–9, Apr. 2012.
- [137] S. De Castro, S. Caselli, E. Di Angelantonio, S. Del Colle, F. Mirabelli, A. Marcantonio, D. Puccio, D. Santini, and N. G. Pandian, "Relation of left atrial maximal volume measured by real-time 3D echocardiography to demographic, clinical, and Doppler variables.," *The American journal of cardiology*, vol. 101, no. 9, pp. 1347–52, May 2008.
- [138] C. Russo, Z. Jin, S. Homma, T. Rundek, M. S. V Elkind, R. L. Sacco, and M. R. Di Tullio, "Left atrial minimum volume and reservoir function as correlates of left ventricular diastolic function: impact of left ventricular systolic function.," *Heart (British Cardiac Society)*, vol. 98, no. 10, pp. 813–20, May 2012.
- [139] S. Caselli, E. Canali, M. L. Foschi, D. Santini, E. Di Angelantonio, N. G. Pandian, and S. De Castro, "Long-term prognostic significance of three-dimensional echocardiographic parameters of the left ventricle and left atrium.," *European journal of echocardiography: the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*, vol. 11, no. 3, pp. 250–6, Apr. 2010.
- [140] G. Acar, M. Sayarlioğlu, A. Akçay, A. Sökmen, G. Sökmen, S. Yalçintaş, A. B. Nacar, M. Gündüz, and C. Tuncer, "Evaluation of atrial electromechanical delay and left atrial mechanical functions in patients with rheumatoid arthritis.," *Türk Kardiyoloji Derneği arşivi: Türk Kardiyoloji Derneğinin yayın organıdır*, vol. 37, no. 7, pp. 447–53, Oct. 2009.
- [141] W. Oliveira, O. Campos, F. Cintra, L. Matos, M. L. C. Vieira, B. Rollim, L. Fujita, S. Tufik, and D. Poyares, "Impact of continuous positive airway pressure treatment on left atrial volume and function in patients with obstructive sleep apnoea assessed by real-time three-dimensional echocardiography.," *Heart (British Cardiac Society)*, vol. 95, no. 22, pp. 1872–8, Nov. 2009.
- [142] A. M. Anwar, M. L. Geleijnse, O. I. I. Soliman, A. Nemes, and F. J. ten Cate, "Left atrial Frank-Starling law assessed by real-time, three-dimensional

echocardiographic left atrial volume changes.,” *Heart (British Cardiac Society)*, vol. 93, no. 11, pp. 1393–7, Nov. 2007.

- [143] K. T. Spencer, V. Mor-Avi, J. Gorcsan, A. N. DeMaria, T. R. Kimball, M. J. Monaghan, J. E. Perez, L. Weinert, J. Bednarz, K. Edelman, O. L. Kwan, B. Glascock, J. Hancock, C. Baumann, and R. M. Lang, “Effects of aging on left atrial reservoir, conduit, and booster pump function: a multi-institution acoustic quantification study.,” *Heart (British Cardiac Society)*, vol. 85, no. 3, pp. 272–7, Mar. 2001.
- [144] M. Murata, S. Iwanaga, Y. Tamura, M. Kondo, K. Kouyama, M. Murata, and S. Ogawa, “A real-time three-dimensional echocardiographic quantitative analysis of left atrial function in left ventricular diastolic dysfunction.,” *The American journal of cardiology*, vol. 102, no. 8, pp. 1097–102, Oct. 2008.
- [145] H. Sanada, M. Shimizu, K. Shimizu, Y. Kita, N. Sugihara, and R. Takeda, “Left atrial afterload mismatch in hypertrophic cardiomyopathy.,” *The American journal of cardiology*, vol. 68, no. 10, pp. 1049–54, Oct. 1991.
- [146] A. A. Wijnbenga, A. H. Balk, F. A. Jonkman, F. Boomsma, M. L. Simoons, and A. J. Man in t Veld, “Relation of atrial natriuretic peptides to left ventricular systolic and diastolic function in heart failure.,” *European journal of heart failure*, vol. 1, no. 1, pp. 51–8, Mar. 1999.
- [147] P. M. McKie, A. Cataliotti, S. J. Sangaralingham, T. Ichiki, V. Cannone, K. R. Bailey, M. M. Redfield, R. J. Rodeheffer, and J. C. Burnett, “Predictive utility of atrial, N-terminal pro-atrial, and N-terminal pro-B-type natriuretic peptides for mortality and cardiovascular events in the general community: a 9-year follow-up study.,” *Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic*, vol. 86, no. 12, pp. 1154–60, Dec. 2011.
- [148] L. R. Potter, A. R. Yoder, D. R. Flora, L. K. Antos, and D. M. Dickey, “Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications.,” *Handbook of experimental pharmacology*, no. 191, pp. 341–66, Jan. 2009.
- [149] M. Hansson, “Natriuretic peptides in relation to the cardiac innervation and conduction system.,” *Microscopy research and technique*, vol. 58, no. 5, pp. 378–86, Sep. 2002.
- [150] T. Nishikimi, N. Maeda, and H. Matsuoka, “The role of natriuretic peptides in cardioprotection.,” *Cardiovascular research*, vol. 69, no. 2, pp. 318–28, Feb. 2006.
- [151] H. Leskinen, O. Vuolteenaho, J. Leppäluoto, and H. Ruskoaho, “Role of nitric oxide on cardiac hormone secretion: effect of NG-nitro-L-arginine methyl ester on atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide release.,” *Endocrinology*, vol. 136, no. 3, pp. 1241–9, Mar. 1995.

- [152] F. Yoshihara, T. Nishikimi, Y. Kosakai, F. Isobe, H. Matsuoka, S. Takishita, Y. Kawashima, Y. Saito, H. Matsuo, and K. Kangawa, "Atrial natriuretic peptide secretion and body fluid balance after bilateral atrial appendectomy by the maze procedure.," *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, vol. 116, no. 2, pp. 213–9, Aug. 1998.
- [153] D. G. Rabkin, S. E. Cabreriza, L. J. Curtis, S. P. Mazer, J. P. Kanter, A. D. Weinberg, A. J. Hordof, and H. M. Spotnitz, "Load dependence of cardiac output in biventricular pacing: right ventricular pressure overload in pigs.," *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, vol. 127, no. 6, pp. 1713–22, Jun. 2004.
- [154] A. Rossi, M. Enriquez-Sarano, J. C. Burnett, A. Lerman, M. D. Abel, and J. B. Seward, "Natriuretic peptide levels in atrial fibrillation: a prospective hormonal and Doppler-echocardiographic study.," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 35, no. 5, pp. 1256–62, Apr. 2000.
- [155] W. Kosmala, M. Przewlocka-Kosmala, and W. Mazurek, "Abnormalities of pulmonary venous flow in patients with lone atrial fibrillation.," *Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*, vol. 8, no. 2, pp. 102–6, Feb. 2006.
- [156] M. Magnusson, S. Jovinge, E. Rydberg, B. Dahlöf, C. Hall, O. W. Nielsen, A. Grubb, and R. Willenheimer, "Natriuretic peptides as indicators of cardiac remodeling in hypertensive patients.," *Blood pressure*, vol. 18, no. 4, pp. 196–203, Jan. 2009.
- [157] P. D. Chattington, J. V Anderson, L. H. Rees, G. P. Leese, J. R. Peters, and J. P. Vora, "Atrial natriuretic peptide in type 2 diabetes mellitus: response to a physiological mixed meal and relationship to renal function.," *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*, vol. 15, no. 5, pp. 375–9, May 1998.
- [158] M. Nannipieri, G. Seghieri, C. Catalano, T. Prontera, S. Baldi, and E. Ferrannini, "Defective regulation and action of atrial natriuretic peptide in type 2 diabetes.," *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme*, vol. 34, no. 5, pp. 265–70, May 2002.
- [159] S. J. Shin, Y. J. Lee, P. J. Hsiao, and J. H. Tsai, "Increased urinary atrial natriuretic peptide-like immunoreactivity excretion but decreased plasma atrial natriuretic peptide concentration in patients with hyperosmolar-hyperglycemic nonketotic syndrome.," *Diabetes care*, vol. 22, no. 7, pp. 1181–5, Jul. 1999.
- [160] Y. Yano, E. C. Gabazza, A. Katsuki, M. Furuta, T. Tanaka, R. Araki-Sasaki, Y. Hori, Y. Sumida, and Y. Adachi, "Plasma levels of natriuretic peptides are correlated with renin activity in normotensive type 2 diabetic patients.," *Diabetes care*, vol. 23, no. 12, pp. 1853–5, Dec. 2000.

- [161] Y. Yano, H. Ura, E. C. Gabazza, C. Seguchi, Y. Sumida, M. Misaki, and T. Shima, "Circulating levels of 7 S domain of type IV collagen and atrial natriuretic peptide in normotensive type 2 diabetic patients with or without retinopathy.," *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme*, vol. 30, no. 2, pp. 103–7, Feb. 1998.
- [162] O. Melander, E. Frandsen, M. Magnusson, A. Grubb, S. Jovinge, and L. Groop, "Nt-proANP in plasma, a marker of salt sensitivity, is reduced in type 2 diabetes patients.," *Journal of internal medicine*, vol. 257, no. 3, pp. 281–8, Mar. 2005.
- [163] S. Benedini, R. Fiocchi, A. Battezzati, L. Sereni Piceni, A. Gamba, C. Mammana, M. Bevilacqua, G. Perseghin, and L. Luzi, "Atrial natriuretic peptide in diabetic and nondiabetic patients with and without heart transplantation.," *Transplantation proceedings*, vol. 39, no. 5, pp. 1580–5, Jun. 2007.
- [164] C. Moro, E. Klimcakova, K. Lølmède, M. Berlan, M. Lafontan, V. Stich, A. Bouloumié, J. Galitzky, P. Arner, and D. Langin, "Atrial natriuretic peptide inhibits the production of adipokines and cytokines linked to inflammation and insulin resistance in human subcutaneous adipose tissue.," *Diabetologia*, vol. 50, no. 5, pp. 1038–47, May 2007.
- [165] A. Tanabe, M. Naruse, T. Wasada, K. Naruse, T. Yoshimoto, Y. Omori, and H. Demura, "Effects of acute hyperinsulinemia on plasma atrial and brain natriuretic peptide concentrations.," *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, vol. 132, no. 6, pp. 693–8, Jun. 1995.
- [166] L. D. Monti, P. C. G. Lucotti, E. Setola, A. Rossodivita, M. G. Pala, E. Galluccio, G. LaCanna, A. Castiglioni, M. Cannoletta, C. Meloni, I. Zavaroni, E. Bosi, O. Alfieri, and P. M. Piatti, "Effects of chronic elevation of atrial natriuretic peptide and free fatty acid levels in the induction of type 2 diabetes mellitus and insulin resistance in patients with mitral valve disease.," *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*, vol. 22, no. 1, pp. 58–65, Jan. 2012.
- [167] M. Magnusson, A. Jujic, B. Hedblad, G. Engström, M. Persson, J. Struck, N. G. Morgenthaler, P. Nilsson, C. Newton-Cheh, T. J. Wang, and O. Melander, "Low plasma level of atrial natriuretic peptide predicts development of diabetes: the prospective Malmo Diet and Cancer study.," *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, vol. 97, no. 2, pp. 638–45, Feb. 2012.
- [168] M. Bayerle-Eder, M. Zangeneh, G. Kreiner, W. Raffesberg, P. Nowotny, H. Vierhapper, W. Waldhäusl, M. Wolzt, H. Pleiner, and S. Gasic, "ANP but not BNP reflects early left diastolic dysfunction in type 1 diabetics with myocardial dysinnervation.," *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme*, vol. 35, no. 5, pp. 301–7, May 2003.



- [169] J. Remes, H. Miettinen, A. Reunanen, and K. Pyörälä, “Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care.,” *European heart journal*, vol. 12, no. 3, pp. 315–21, Mar. 1991.