

Normotansif tip 2 diyabet mellitus hastalarında serum amilin seviyesi ve ekokardiyografik bulgularla miyokard performans indeks arasındaki ilişki

Ömer Tekin(*), Murat Hakan Terekeci(*), Cihan Top(*), Mustafa Kaplan(*), Eylem Çağıltay(**), Ferhat Deniz(**), Arif Yöner(**), Hüseyin Kozan(***)

ÖZET

Amaç: Tip 2 Diyabetes mellitus (T2DM), sol ventrikülün diastolik ve sistolik fonksiyonlarını etkilemektedir. Serum amilin (Adacık amiloid polipeptid(AAPP)) seviyesi T2DM hastalarında anlamlı olarak yüksek bulunmaktadır. Bu çalışmada asemptomatik normotansif T2DM hastalarında diyabetik kardiyomyopati patogenezinde suçlanan amilin ile miyokard performans indeksi (MPI) arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 51 asemptomatik normotansif T2DM hasta alındı (19 kadın, 32 erkek, ortalama yaşları 48 ±12). Bütün hastalara m-mod, iki boyutlu Doppler ekokardiyografi ve karotis Doppler ultrasonografi yapılarak MPI ve karotis intima-media kalınlığı ölçüldü. Venöz kan örnekleri toplanarak insülin, C-peptid, HbA1c, tokluk kan şekeri, 24 saatlik albuminüri ve serum amilin düzeyi çalışıldı.

Bulgular: MPI ile Adacık Amiloid Polipeptid (AAPP) seviyesi arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı ilişki görüldü (r:0,443; p<0,05). Serum amilin seviyesi ve sağ karotis intima-media kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlemlendi. Yaş ile amilin seviyesi arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. (r:-0,454; p<0,05).

Tartışma: Çalışmamızda; serum AAPP seviyesinde artış, artmış sol MPI ile ilişkilidir. Sol ventrikül fonksiyonları korunmuş normotansif T2DM hastalarında, diyabetle ilişkili kardiyomyopatiye yönelik erken değişimleri saptamak için artmış serum AAPP seviyesi bir prediktör değer olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Diyabet, Serum amilin, Myokard performans indeksi

SUMMARY

Index of myocardial performance in patients with type II diabetes mellitus without hypertension and its relationship with serum amylin levels and echocardiographic parameters

Aim: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) affects the systolic and diastolic function of the left ventricle. The serum levels of amylin (Islet Amyloid Polypeptide (IAPP)) are significantly higher in T2DM patients. The aim of the present study was to evaluate the IAPP that contributed the diabetic cardiomyopathy and its relationship with myocardial performance index (MPI), cardiac and vascular parameters in asymptomatic normotensive patients with T2DM.

Material and Methods: Study population consisted of 51 asymptomatic normotensive patients with T2DM (19 women, 32 men; mean age 48 ±12). M-Mode, two-dimensional Doppler echocardiography and carotid Doppler ultrasound was performed in all subjects to calculate MPI and carotis intima-media thickness. Venous blood samples were collected for analysis as insulin, c-peptide, HbA1c, free T4, post prandial blood glucose, 24 hours urine albumin and serum amylin.

Results: There was a statistically significant positive correlation between serum IAPP level and MPI in T2DM patients (r = 0.443, p <0.05). There was a positive correlation between serum levels of IAPP and carotis intima media thickness (r = 0.295, p <0.05). Statistically significant negative correlation was found between serum IAPP levels and age (r=-0.454, p<0.05).

Conclusion: Our findings suggest that elevated serum IAPP levels is associated with increased MPI, elevated serum IAPP levels may be predictor for an early sign of diabetic related cardiomyopathy in normotensive T2DM patients with preserved LV function.

Key words: Diabetes, serum amylin, myocardial performance index

Giriş

Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM), periferik insülin rezistansı, insülin sekresyonunda azalma ve ilerleyici adacık beta hücre harabiyetiyle ilişkilidir. Amilin (Adacık amiloid polipeptid(AAPP)) beta hücrelerinde insülin salgı granüllerinde, beslenmeye yanıt olarak insülinle birlikte üretilip beraberce salınır. Adacık amiloid polipeptid birikimi ve hiperglisemi T2DM'de ilerleyici beta hücre kaybına katkıda bulunmaktadır. Proteinazlar tarafından hidrolize edilemeyen masif AAPP, adacık beta hücrelerinde adacık amiloidi olarak birikmektedir (1).

Hiperinsulinemik cevap, insülin rezistanslı hastalarda T2DM gelişiminden korumaya yönelik kompensatuvar mekanizma olarak görülmesine rağmen, beraberinde hiperamilinemiye yol açarak AAPP depolanmasına ve proteotoksisteye eşlik etmektedir(2). T2DM hastaların %95'den fazlası pankreatik adacıklarında AAPP pozitif boyanmaktadır (3). T2DM hastaların pankreasında bulunduğu gibi aynı hastaların miyokard hücrelerinde de büyük AAPP depolanması immunohistokimyasal olarak gösterilmiştir (1).

Yüksek konsantrasyondaki AAPP glikoz uptakeni ve endojen insülin salgısını azaltarak, T2DM patogenezinde direk etkin rol oynadığını düşündürmektedir (4). Ancak, fizyolojik miktarda salgılanan amilin insanlarda insülin eylem ve salınımı üzerine akut etkisi yoktur (5).

Sarkolemmda, AAPP oligomerizasyonu yeni amiloid büyümesi için bir çekirdek gibi hareket edebilir. Oligomerlerden gelişen AAPP fibrilleri; kalsiyum disregulasyonu ve membran yapısal değişikliği artırmak suretiyle kalpte zararlı etkilerini ağırlaştırabilir. Obez ve T2DM hastaların kalplerinde bol miktarda bulunan 32 ile 64 kDa boyut aralığında olan büyük AAPP oligomerleri kardiyomyopati patogenezinde suçlanmaktadır. (6,7)

Diyabetik kardiyomyopati, koroner kalp hastalığı ve hipertansiyon gibi tanımlanan sebeplerden bağımsız meydana gelmiş ventriküler disfonksiyon olarak tanımlanabilir (8,9). Ancak, yoğun insülin tedavisi alan Tip 1 diyabetes mellitus hastalarında diyabetik kardiyomyopati nadir gözükmemektedir (10)

Diyabetik kardiyomyopatiye bağlı sol ventrikül disfonksiyonu kendini sistolik ve diastolik disfonksiyon olarak gösterir (11). Strong Heart çalışmasına göre diyabetik hastalar normal bireylerle karşılaştırıldığında artmış sol ventrikül kitlesi, duvar kalınlığı ve arteriyel sertlik ve düşük sistolik fonksiyon olduğu rapor edilmiştir (12). Bu anormallikler vücut kitle indeksi ve arteriyel kan basıncından bağımsızdır.

Sistolik fonksiyon bozukluğu pre-ejeksiyon zamanının uzaması ve ejeksiyon zamanının kısalması ile sonuçlanır. Sistolik ve diastolik fonksiyonların her ikisinin anormal olması da

*Haydarpaşa Sultan Abdülhamit Eğitim ve Araş. Hast., İç Hastalıkları Kliniği.

**Haydarpaşa Sultan Abdülhamit Eğitim ve Araş. Hast., Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği.

***Haydarpaşa Sultan Abdülhamit Eğitim ve Araş. Hast., Kardiyoloji Kliniği.

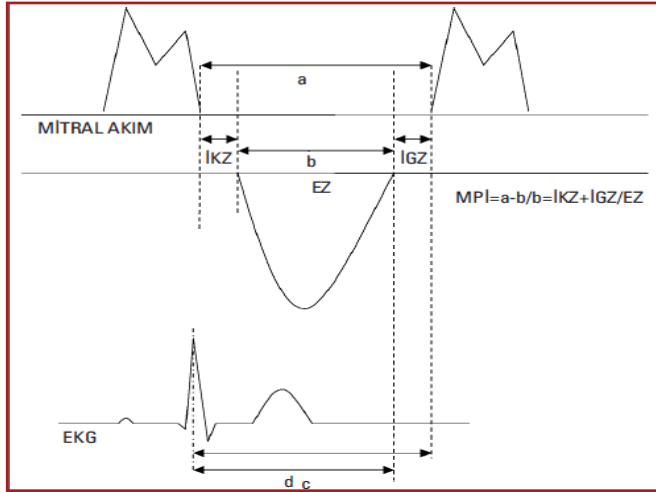
Aynı Basım İsteği: Mustafa Kaplan

Haydarpaşa Sultan Abdülhamit Eğitim ve Araş. Hast., İç Hastalıkları Kliniği.
(dr_mustafakaplan@yahoo.com)

Manuscript Geliş Tarihi: Jan 02, 2015 • Kabul Tarihi: Jun 08, 2015 • Çevrim İçi Basım Tarihi: 30 Eylül 2016

miyokardiyal gevşemenin bozulmasına bu da gevşeme periyodunun uzamasına yol açar. Dolayısıyla bu intervallerden hesaplanan miyokard performans indeksinin hem sistolik hem diyastolik fonksiyonları yansıtacağı açıktır (13,17).

İlk defa Tei Chuwa ve ark. tarafından tarif edilen miyokard performans indeksi (MPI), miyokardın hem sistolik hem diyastolik fonksiyonunun her ikisini de yansıtır (14). Doppler ekokardiyografi ile kalbin izovolumik gevşeme zamanı (İGZ) ile kasılma zamanların (İKZ) toplamının, ejeksiyon zamanına bölünmesi ile MPI değeri hesaplanmaktadır (Şekil-1). Bu yöntemle ilgili ilk araştırmalar dilate kardiyomiyopati, akut miyokard enfaktüsü ve primer pulmoner hipertansiyonlu hasta grupları üzerinde yapılmıştır (15). Moller ve ark. tarafından sağlıklı olgularda yapılan çalışma sonucunda MPI'nin normal



Şekil-1: MPI'nın elde edilmesinin şematik gösterimi

a- Mitral akımın sonu ve başlangıcı arasındaki zaman aralığı, b: Sol ventrikül ejeksiyon zamanı, İKT: izovolumik kontraksiyon zamanı, IGZ: izovolumik gevşeme zamanı, c: Elektrokardiyografideki R dalgasının tepesinden mitral akımın başlangıcına kadar geçen zaman aralığı, d: Elektrokardiyografideki R dalgasının tepesinden ejeksiyon zamanının sonu arasındaki zaman aralığı, EKG-: Elektrokardiyografi MPI: miyokard performans indeksi

değerinin 0.34 ± 0.04 olduğu ve Mİ geçiren olgularda bu değerin arttığı ortaya konmuştur (16).

MPI, diyabetin erken dönemlerinde, sol ventrikül performansın erken değişiklikleri gösteren, ucuz, uygulanabilir ve yararlı bir tetkiktir. T2DM hastalarında normal popülasyonla karşılaştırıldığı bir çalışmada kontrol grubuna göre diyabetli hastalarda MPI belirgin bir şekilde artmış olarak raporlanmıştır (18).

Gereç ve Yöntem

Çalışma için Haydarpaşa Sultan Abdülhamit Eğitim ve Araş. Hast. Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 01.11.2012 tarih ve 2012-122' nolu etik kurul onayı alınmıştır. Kasım 2012 ve Mayıs 2013 tarihleri arasında Haydarpaşa Sultan Abdülhamit Eğitim ve Araş. Hast. İç Hastalıkları polikliniğine ayaktan başvuran klinik olarak koroner arter hastalığı, yapısal kalp hastalığı olmayan, normotansif T2DM tespit edilen 18 yaş ve üzeri diyabete yönelik sadece oral tedavi alan 51 yetişkin gönüllü çalışmaya alınmıştır. Hastalara bilgilendirilmiş onam formu düzenlenmiştir.

Çalışma Dışlama Kriterleri

1. Miyokard enfaktüsü öyküsü, kapak hastalığı, aritmisi ve kalp yetmezliği olan hastalar.
2. İstirahatte ekokardiyografide bölgesel duvar hareket kusuru ve anlamlı elektrokardiyografi miyokard da iskemik

değişiklik tespit edilen hastalar.

3. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, hipertansiyon tanısı olan hastalar.
4. Osteoporoz, hipogonadizm, hipertiroidi, kronik böbrek yetmezliği olanlar.
5. Akut inflamatuvar, kronik inflamatuvar veya otoimmün hastalığı mevcut hastalar (Kronik osteomyelit, kronik hepatit, crohn, ülseratif kolit, gibi...)
6. Tıbbi tedavi gerektiren psikiyatrik hastalığı bulunanlar
7. Sepsis bulguları, malignitesi, kognitif fonksiyon bozukluğu ve gebe olan hastalar
8. Müracaat esnasında pnömoni,üriner sistem v.b. enfeksiyöz hastalığı bulunan hastalar
9. Çalışmayı kabul etmeyip, onam formu imzalamayan hastalar

Kan örneklerinden rutin biyokimyasal tetkikler (açlık kan şekeri, kreatinin, kalsiyum, magnezyum, fosfor, insülin, C-peptid, HbA1c, TSH, T4, Tokluk kan şekeri, 24 saatlik idrarda albümin düzeyi) çalışıldı. Serum amilin düzeyi için hastalardan 12 saat açlık sonrası antekubital venden alınan kan örnekleri santrifüj edildikten sonra Eppendorf tüplerinde derin dondurucuda eksi 80 derecede saklandı. Serum amilin seviyeleri Eastbio Pharma'nın Human Amylin Elisa Kit kullanılarak ELISA yöntemi ile değerlendirildi.

Kan basıncı tüm katılımcılar 15 dakika dinlendikten sonra oturma pozisyonun manuel tansiyon aleti ile en az 2 defa 2 farklı pozisyonda ölçüldü. Ardışık 3 ölçümün ortalama değeri alındı, T2DM için 130/80 mmHg altında olanlar normotansif olarak değerlendirildi.

Ekokardiyografik ölçümler

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

Konvansiyonel Doppler EKO ölçümleri

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

Doppler aracılıklı MPI

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

İstatistik Metod

Sürekli değişkenlerin normal dağılım analizleri Kolmogorov-Smirnov testi ile yapıldı. Kategorik bağımsız değişkenler ile normal dağılım göstermeyen sürekli bağımlı değişkenlerin karşılaştırılmasında 2'li kategorik bağımsız değişkenlerde Mann Whitney U testi, 3'lü kategorik bağımsız değişkenlerde Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kategorik bağımsız değişkenler ile normal dağılım gösteren sürekli bağımlı değişkenlerin karşılaştırılmasında 2'li kategorik bağımsız değişkenlerde Student t testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki korelasyonun incelenmesi için normal dağılım gösteren sürekli değişkenler arasında Pearson korelasyon testi, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler arasında Spearman korelasyon testi kullanıldı.

Bulgular

Hastalara ait temel klinik özellikler Tablo I'de verilmiştir. Ortalama yaşları 48 olan katılımcıların 19 kadın 32 erkek olgudan oluşmaktadır. Çalışmaya katılan hastaların hepsi oral antidiyabetik tedavi alırken, hiperlipidemik tedavi alan 28 hastaydı. 51 katılımcıdan 24 hayatının bir dönemi sigara içen ve/veya aktif sigara içiciydi. Katılımcılardan sadece 4'ü düzenli alkol kullanıyordu (<40 gr/hafta). Hastaların hiçbirinde hipertansiyon tanısı yoktu ve antihipertansif tedavi almıyordu. Hastaların ortalama diyabet yaşı 5'ti. Katılımcılardan 6 hasta yeni tanı diyabeti.

Tablo I. Çalışmaya katılan hastaların özellikleri

KARAKTERİSTİK ÖZELLİKLER

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

Bütün hastalara m-mod, iki boyutlu Doppler ekokardiyografi ve karotis Doppler ultrasonografi yapılarak MPI ve karotis intima-media kalınlığı da içeren ekokardiyografik ölçümleri kaydedildi. (Tablo-II)

Tablo II. Çalışmaya katılan hastaların Ekokardiyografi parametreleri

EKOKARDİYOĞRAFI PARAMETRELERİ

Aort kökü çapı (cm)	32±3
Sol atriyum çapı(cm)	34,9±3,3
Ventrikül içi sistolik çapı (cm)	31,2±3,4
Ventrikül içi diyastolik çapı (cm)	50,2±3,7
Myokard performans indeksi a (MPIa)	397±33
Myokard performans indeksi b (MPIb)	291±25
Myokard performans indeksi (MPI)	0,36±0,8
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	64,9±2,8
Sağ myokard performans indeksi	0,36±0,12
Sağ karotis intima media kalınlığı (mm)	0,47±0,11
Sol karotis intima media kalınlığı (mm)	0,48±0,11
E deselerasyon zamanı (saniye)	206±40
Mitral E/A oranı	1,0±0,33
Tapse (mm)	25±3.6

AAPP ile kardiyak parametreler arasındaki ilişkisi ortaya koyan veriler Tablo III'de sunulmuştur. Serum AAPP seviyesiyle kardiyolojik parametrelerden sol MPI arasında istatistiksel olarak pozitif orta düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmuştur (r: 0,443 p<0.05). AAPP ile sağ karotis intima-media kalınlığı arasında istatistik olarak pozitif zayıf düzeyde anlamlı korelasyon mevcuttur. (r: 0,295, p<0.05). AAPP ile yaş arasında, istatistiksel olarak anlamlı orta düzeyde negatif korelasyon bulunmuştur (r=-0,454, p<0,05).

Tablo III. AAPP ile kardiyak parametreler arasındaki ilişkisi

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

Bu çalışmada, sol MPI için kesim noktası 0,36 olarak belir-

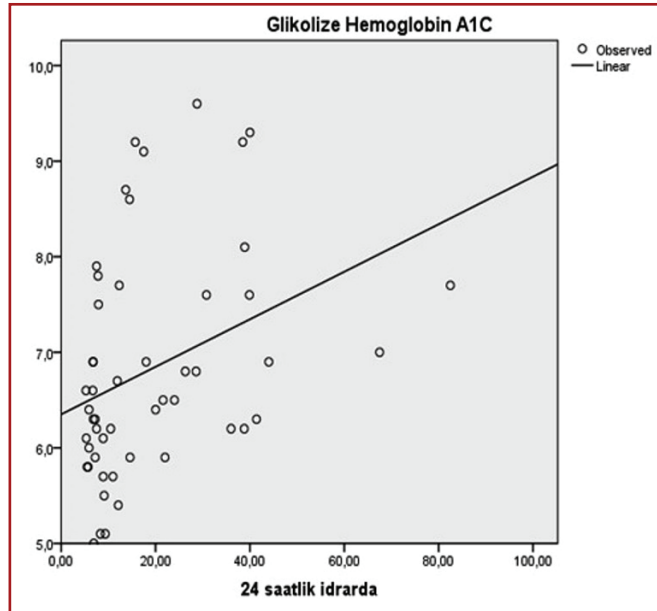
lenmiş; 0,36 altında MPİ normal, daha yüksek düzeyleri anormal olarak değerlendirilmiştir. Serum AAPP düzeyi MPİ için prediktif bir test olarak düşünülmüş ve uygun kesim noktası belirlenmiştir. ROC eğrisinin altında kalan alan %74,5'tir (%70'in üzerinde olduğunda kabul edilebilir bir sonuç olarak değerlendirilir) ($p=0,003$). Duyarlılık ve seçicilik değerlerinin toplamının en yüksek olduğu düzey 872 pg/dl ile 1014 pg/dl arasındaki bir düzey olarak belirlenmiştir. Bu kapsamda biz kesim noktasını 950 pg/dl olarak kabul ettik. Bu kesim noktasına göre duyarlılık %61,9 iken seçicilik %83,3 olarak hesaplanmıştır.

Sol MPİ'nin tahmin ettirici olarak serum AAPP düzeyi ile karşılaştırılmasının sonuçları Tablo IV 'te sunulmuştur. Buradaki dağılıma göre pozitif prediktif değer %72,2'dir. Yani serum AAPP düzeyi yüksek olarak bulunanların %72,2'sinin sol MPİ anormaldir. Negatif prediktif değer ise %75,8'dir. Yani serum AAPP düşük olarak bulunanların %75,8'inin sol MPİ normaldir.

Tablo IV. Sol MPİ'nin tahmin ettirici olarak serum AAPP düzeyi ile karşılaştırılması.

Serum AAPP Düzeyi	Sol MPİ		Toplam
	Anormal (>0,36)	Normal (< 0,36)	
Yüksek (>950 pg/dl)	13	5	18
Düşük (<950 pg/dl)	8	25	33
Toplam	21	30	51

T2DM hastalarında mikrovasküler komplikasyonların göstergesi olan albuminüri düzeyi ve glisemik kontrolün göstergesi olan HbA1c arasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyon görüldü ($r: 0,430$, $p<0,05$), (Şekil-2).



Şekil-2: Glikolize hemoglobulin ile 24 saatlik idrarda albumin arasındaki ilişki

Tartışma

Diyabet bir halk sağlığı sorunu olarak tüm dünyada dramatik olarak artmaktadır. Diyabetin metabolik kontrolü için her ne

kadar mevcut tedavilere yeni tedavi rejimleri eklense de, var olan makrovasküler komplikasyonların patogenezi önlemeye yönelik küratif bir tedavisi yoktur. T2DM kaçınılmaz olarak, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi bağımsız risk faktörleri dışında, primer olarak kalpte yapısal ve fonksiyonel patolojik değişiklikler kardiyomiyopatiyi hızlandırmaktadır. En sık mortalite ve morbidite nedeni olan kardiyovasküler komplikasyonların erken tespit edilmesi ve önlenmesi T2DM yönetimi açısından büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmada, diyastolik disfonksiyonun erken değişikliklerini ortaya koyan doppler aracılı MPİ kullandık. Normotansif T2DM hastalarda, histopatolojik olarak da gösterilen diyastolik disfonksiyon patogenezi suçlanan, serum AAPP seviyesiyle MPİ arasındaki korelasyonu inceledik. Serum AAPP seviyesinin özellikle sol ventrikül disfonksiyonun önemli bir göstergesi olan sol MPİ arasında korelasyon olduğunu tespit ettik. Serum AAPP düzeyi, diğer birçok kardiyovasküler hastalık etyolojilerinden etkilenen MPİ'ye göre diyabete özgü kardiyomiyopatiyi tespit etmede daha yüksek bir başarıya sahip olabilir. Serum AAPP düzeyi diyabetik kardiyomiyopatiyi tahmin etmede klinik pratikte kullanımı için daha kapsamlı vaka üzerinde çalışmak faydalı olacaktır.

Çalışmamızda AAPP ile sağ MPİ arasında anlamlı bir ilişki ortaya konulamadı; sol ventrikülün kitlesel olarak daha fazla etkilenmesine karşın, sağ ventrikülün zamanla etkilenmesi nedeniyle çalışmaya yansımamış olabileceği değerlendirildi.

Serum AAPP seviyesinin, miyokartta AAPP birikimini ne ölçüde yansıttığı tartışmalıdır. Glabe ve ark. tarafından farklı konfigürasyonda spesifik antikorlar kullanılarak toksik AAPP türleri tanımlanmaktadır (25). Gelecekte, en toksik ve yaygın olan AAPP türünün seviyelerini belirlemek ve onlara özgü tedavi rejimlerini hayata geçirmek kardiyovasküler hastalıkların takip ve tedavisi açısından elimizi kuvvetlendirebilir.

Hiperamilinemi, obezite ve insülin direnci olan hastalarda sık görülür, hiperinsülinemi ile birlikte gösterir ve AAPP birikimi ile sonuçlanır. T2DM ve obezite böbreklerinde de AAPP depolanması tespit edilmiştir (7). Bununla birlikte, serum AAPP yüksek seviyeleri, kalp dışında periferik organlarda da AAPP birikmesine ve proteotoksositeye yol açabilir. Bizim çalışmamızda serum AAPP seviyesiyle sağ karotis intima-media kalınlığı arasında pozitif lineer bir korelasyon tespit ettik. Bu korelasyon, bu birikimi destekleyen bir veri olabilir. Diğer taraftan T2DM insidansı, C-reaktif protein (CRP), interlökin-6 (İL-6), plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAİ-1), tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa), beyaz hücre sayımını da içeren inflamatuvar belirteçlerinin artan seviyeleriyle ilişkili bulunmuştur (20,22). Periferik damar hastalıkları ve diyabetik ateroskleroz da AAPP'in rolünü ortaya koyan daha kapsamlı histopatolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yakın zamanda yapılan meta analizde, metabolik sendromun kardiyovasküler morbidite, mortalite ve inme riskinin iki kat artışla ilişkili olduğu vurgulanmaktadır (21,24). Bununla birlikte diyabet öncesinde (pre-diyabet) erken ekokardiyografik değişikliklerle ortaya koyan kardiyovasküler rahatsızlığın altında yatan patogenezi yüksek AAPP seviyesi suçlanabilir.

Diyabetin mikrovasküler komplikasyonu ortaya koymada önemli bir gösterge olan mikroalbuminüri; iyi glisemik regülasyonla kontrol altına alınması mümkündür. Bizim çalışmamızda da olduğu gibi, diyabette glisemik kontrolün böbrek sonuçlarını değerlendiren 7 çalışmanın meta analizinde, konvansiyonel

tedaviye karşı, yoğun tedavinin mikroalbüminüri ve makroalbüminüri riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğunu vurgulamaktadır (23). Bizim çalıştığımız popülasyonda nefropati açısından sekonder nedenlerin olmaması ve sadece diyabet kontrolünün mikroalbüminüriyi önlemesine vurgu açısından HbA1c düzeyiyle mikroalbüminüri arasında anlamlı bir korelasyon olduğu ortaya konmuştur.

Mevcut çalışmamızın kısıtlayıcı yönleri; hasta popülasyonun diyabet prevelansını yansıtmayacak düzeyde olmaması, daha sağlıklı veri ölçeği açısından sağlıklı kontrol grubunun olmayışı, normotansif T2DM hastalarının dışlama kriterlerini değerlendirirken kardiyovasküler hastalıklar açısından anamnez, fizik muayene, aile öyküsü, EKG ve ekokardiyografi dışında objektif bulguları ortaya koyabilecek kardiyak ve koroner görüntüleme yapılmaması olarak düşünülebilir.

Sonuç

T2DM hastaların serum AAPP seviyesiyle sol MPİ arasında istatistiksel olarak orta düzeyde anlamlı pozitif korelasyon olması, diyabete özgü kardiyovasküler komplikasyonlara yönelik erken değişimleri saptamak için serum AAPP seviyesi bir prediktör değer olarak kullanılabilir. Diyabetik kardiyomiyopatinin en erken ekokardiyografik bulgusunu ortaya koyan MPİ ile serum AAPP'nin koordineli kullanımı, anormalliği erken tespit etme de başarı sağlayabilir.

Kaynaklar

1. Safia Costes,1 Ralf Langen,2 Tatyana Gurlo, b-Cell Failure in Type 2 Diabetes: A Case of Asking Too Much of Too Few? Diabetes 2013;62:327–335.
2. Johnson KH, O'Brien TD, Jordan K, Westermarck P. Impaired glucose tolerance is associated with increased islet amyloid polypeptide (IAPP) immunoreactivity in pancreatic beta cells. Am J Pathol. 1989; 135:245-250
3. Johnson KH, O'Brien TD, Betsholtz C, Westermarck P. Islet amyloid, islet amyloid polypeptide and diabetes mellitus. N Engl J Med. 1989; 321:513-518
4. Hull RL, Westermarck GT, Westermarck P, Kahn SE. Islet amyloid: a critical entity in the pathogenesis of type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:3629.
5. Wilding JP, Khandan-Nia N, Bennet WM, et al. Lack of acute effect of amylin (islet associated polypeptide) on insulin sensitivity during hyperinsulinaemic euglycaemic clamp in humans. Diabetologia 1994; 37:166.
6. Engel MF, Khemtemourian L, Kleijer CC, Meeldijk HJ, Jacobs J, Verkleij AJ, de Kruijff B, Killian JA, Hoppener JW. Membrane damage by human islet amyloid polypeptide through fibril growth at the membrane. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008; 105:6033-6038.
7. Gong W, Liu ZH, Zeng CH, Peng A, Chen HP, Zhou H, Li LS. Amylin deposition in the kidney of patients with diabetic nephropathy. Kidney Int. 2007;72:213-218.
8. Gianni D, Li A, Tesco G, McKay KM, Moore J, Raygor K, Rota M, Gwathmey JK, GW, Aretz T, Leri A, Semigran MJ, Anversa P, Macgillivray TE, Tanzi RE, del Monte F. Protein aggregates and novel presenilin gene variants in idiopathic dilated cardiomyopathy. Circulation. 2010; 121:1216-1226.
9. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. Circulation 2007; 115:3213.
10. Konduracka E, Gackowski A, Rostoff P, et al. Diabetes-specific cardiomyopathy in type 1 diabetes mellitus: no evidence for its occurrence in the era of intensive insulin therapy. Eur Heart J 2007; 28:2465.
11. Galderisi M. Diastolic dysfunction and diabetic cardiomyopathy: evaluation by Doppler echocardiography. J Am Coll Cardiol 2006; 48:1548.
12. Devereux RB, Roman MJ, Parancas M, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. Circulation 2000; 101:2271.
13. Mustonen JN, Uusitupa MI, Laakso M, et al. Left ventricular systolic function in middle-aged patients with diabetes mellitus. Am J Cardiol 1994; 73:1202.
14. Tei C, Ling LH, Hodge DO et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: A simple and reproducible measure of cardiac function: A study in normals and dilated cardiomyopathy. J Cardiol. 1995; 26: 357–66.
15. Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, Mahoney DW, McGoon MD, Seward JB. Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. Am J Cardiol. 1998; 81: 1157–61.
16. Moller JE, Sondergaard E, Poulsen SH, et al. Serial Doppler echocardiographic assessment of left and right ventricular performance after a first myocardial infarction. J Am Soc Echocardiogr, 2001; 14:249-255.
17. Ascione L, De Michele M, Accadia M, et al. Myocardial global performance index as a predictor of in-hospital cardiac events in patients with first myocardial infarction. J Am Soc Echocardiogr 2003;16:1019-23.
18. Karvounis HI, Papadopoulos CE, Zaglavara TA, Nounkas IG, Gemitzis KD, Parharidis GE, et al. Evidence of left ventricular dysfunction in asymptomatic elderly patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Angiology 2004; 55: 549-55.
19. Orem C, Kucukosmanoglu M, Hacıhasanoglu A, Yılmaz R, Kasap H, Erdogan T, et al. Association of Doppler-derived myocardial performance index with albuminuria in patients with diabetes. J Am Soc Echocardiogr 2004;17:1185-90.
20. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, et al. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. Diabetes 2003; 52:1799
21. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (American Diabetes Association, Diabetes Care 2010;33:62-69).
22. Despa S., B. Margulies K., Chen L., Hyperamylinemia contributes to cardiac dysfunction in obesity and diabetes - a study in humans and rats: Circ Res. 2012 February 17; 110(4): 598–608.
23. Coca SG, Ismail-Beigi F, Haq N, et al. Role of intensive glucose control in development of renal end points

in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis intensive glucose control in type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 2012; 172:761.

24. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, et al. (2010) The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 56: 1113–1132.
25. Glabe CG. Structural classification of toxic amyloid oligomers. *J Biol Chem* 2008;283:29639–29643