

Tip I Diabetes Mellitus'ta Preklinik Kardiyomiyopati

Dr. Sibel ÖNELGE, Dr. Kemal BAYSAL, Dr. Nuran GÜRSES,

Dr. Sabri ACAR, Dr. Şükrü KÜÇÜKÖDÜK, Dr. Serap UYSAL

Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı

- ✓ 4-24 yaşları arasında, asemptomatik, normotensif, retinopati ve proteinürisi olmayan, elektrokardiyografi ve kan biyokimya değerleri normal sınırlarda olan 39 tip I diabetli hasta ile sağlıklı kontrollerine M mode ekokardiyografi uygulandı. Tip I diabetli olgularda sol ventrikül diyastol sonu çap ve volümleri kontrollere göre farksız olarak saptanırken; sol ventrikül arka duvar kalınlığı (SVADK), interventriküler septum kalınlığı (IVSK), sol ventrikül kütlesi (SVK) ve SVK indeksi önemli derecede yüksek bulundu. Kütle artışında asimetri olmadığı belirlendi. Kardiyak indeks (KI), ejeksiyon fraksiyonu (EF), kısalma fraksiyonu (KF) ve çevresel lif kısalma hızı (VCF)'nin tip I diabetiklerde anlamlı ölçüde azaldığı saptandı. Kardiyak parametrelerle HbA_{1C} arasında ilişki görülmezken; diabetin süresinin IVSK, SVADK ve SVK ile pozitif, KI ile negatif ilişki gösterdiği belirlendi. Çalışma sonuçlarımız tip I diabetes mellitusta erken dönemde sol ventrikül fonksiyonlarında bozulma ile karakterli preklinik kardiyomiyopati geliştiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Diabetes Mellitus, Kardiyomiyopati.

Preclinic findings of Cardiomyopathy In Type I Diabetes Mellitus

- ✓ 39 asymptomatic, normotensive type I diabetic patients, aged 4-24 years, with no retinopathy, proteinuria, normal screening tests and electrocardiograms, and 39 healthy control subjects underwent M-mode echocardiography. Left ventricular end diastolic dimensions and volumes were found unchanged in type I diabetic patients compared to control subjects. Left ventricular posterior wall thickness (LVPW) interventricular septum thickness (IVST), left ventricular mass (LVM) and left ventricular mass index were significantly increased in the diabetics. The increase on the mass was symmetric. cardiac index (CI), left ventricular ejection fraction (EF), left ventricular shortening fraction (FS) and velocity of circumferential fiber (Vcf) were significantly lower in the diabetics. No correlation was found between HbA_{1C} and cardiac functions. The duration of diabetes correlated with LVPW, IVST, LVM and inversely correlated with CI. These finding support the existance of a preclinic cardiomyopathy with left ventricular systolic dysfunction in type I diabetic patients in the early course of the disease.

Key words: Diabetes Mellitus, cardiomyopathy.

Tip I diabete bağlı olarak gelişen kardiyak hastalığın bu olgularda başlıca komplikasyon ve ölüm nedenlerinden birini oluşturmasına karşılık etken faktörler açık değildir⁽¹⁻⁵⁾. Son zamanlarda diabetin erken dönemlerinden başlayan, ateroskleroz, hipertansiyon ve valvüler hastalıklardan bağımsız, tip I diabete özgü kardiyomiyopati geliştiği bilinmektedir⁽⁶⁻⁹⁾. Kardiyomiyopati gelişmesine yol açan olası faktör-

ler arasında miyokardda glikoprotein birikimi^(10,11), mikroanjyopatik değişiklikler^(12,13), otonomik noropati⁽¹⁴⁾ ve miyokardiyal metabolizmanın bozulması⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ ileri sürülmektedir.

Bu çalışma kısa süreli, asemptomatik tip I diabetli hastalarda sol ventrikül fonksiyonlarının ekokardiyografik olarak belirlenmesi ve metabolik kontrolün derecesi, hastalığın süresi gibi faktörlerle ilgisinin araştırılması amacıyla gerçekleştirildi.

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Araştırma Fonundan Destek Görmüştür.

HASTALAR VE METODLAR**Hastalar:**

39 tip I diabetes mellituslu hasta ve eşlendirilmiş sağlıklı kontrollerinde aynı çalışma protokolü uygulandı. Çalışmaya genel inceleme bulguları, Telegrafileri, elektrokardiyografileri normal olan, sistolik kan basıncı 130 mmHg, diyastolik kan basıncı 90 mmHg'i aşmayan, göz incelemesinde retinopati saptanmayan, rutin idrar incelemesi normal ve mikroalbumin düzeyi 140 µg/dak'nın altında olan, anemisi ve enfeksiyon bulgusu olmayan, böbrek ve karaciğer fonksiyonları ve serum elektrolitleri normal sınırlar içinde bulunan bulgular alındı.

22'si kız, 17'si erkek olan tip I diabetli hastalar, yaş ve cinsleri aynı olacak şekilde 39 sağlıklı kişi ile eşlendirildi. Yaşları 4-24 yıl arasında değişen olguların genel yaş ortalaması 14.15±0.87 yıl olarak saptandı. Diabetik olgularda 1-13 yıl arasında değişen hastalık süreleri ortalaması 4.71±0.44 yıl olarak belirlendi. Tüm olguların vücut-kütle indeksleri (body-mass index; BMI) ağırlık (kg) boy (m²) şeklinde hesaplandı. Vücut yüzeyi, boy (cm) x ağırlık (kg) / 3600 formülüne uygun olarak belirlendi⁽¹⁸⁾. Diabetik olgularla kontrolleri arasında BMI ve vücut yüzeyleri açısından farklılığın olmadığı görüldü (Tablo I).

Tip I diabetli olgulara 2/3 NPH insülin, 1/3 kristalize insülinde oluşan karışım insülin, 2/3 doz sabah, 1/3 doz akşam uygulanmaktaydı. Diabetik ve sağlıklı olguların tümü başka ilaç kullanmıyordu. Diabetik olguların glukohemoglobin (HbA_{1c}) yüzdeleri ortalaması 15.28±0.53 olarak belirlendi.

Ekokardiyografi:

Ekokardiyogramlar, 15 dakikalık dinlenme süresinden sonra Toshiba SSA-90A Realtime ultrasonografi cihazında (2.25 MHz transduserle; tekraralama hızı 1000/sn) standart tekniklerle çalışarak elde edildi. Optimal ölçümler için, iki boyutlu ve M mode ekokardiyografi birlikte uygulandı. aynı anza nabız hızları ile sistolik ve diyastolik kan basınçları ölçüldü.

Interventriküler septum kalınlığı (IVSK) diyastol sonununda interventriküler septumun sağ endokardiyal yüzeyinden sol endokardiyal yüzeyine olan uzaklık şeklinde; sol ventrikül arka duvar kalınlığı (SVAD) diyastol sonunda sol ventrikül arka duvarının endokardiyal yüzeyinden epikardiyal yüzeyine olan uzaklık şeklinde ölçüldü. Sol ventrikül end diyastolik çap (SVEDÇ), ventriküler kompleksin pik yaptığı dönemde sol ventrikülün iç kısa çapı; sol ventrikül end sistolik çap (SVESÇ) ise aynı kardiyak sıklusta septal hareketin sonunda sol ventrikülün iç kısa çapı olarak belirlendi⁽¹⁹⁾.

Sol ventrikül ejeksiyon zamanı (SVEZ) Hirschfeld ve ark⁽²⁰⁾ tarafından tanımlandığı şekilde ölçüldü. Sol ventrikül end diyastolik volüm (SVEDV) ve sol ventrikül end sistolik volüm (SVESV) $[7/(2.4+d)] \times D^3$ (D= sol ventrikül iç kısa çapı) formülüne göre bulundu⁽²¹⁾. Strokvolüm (Sv= SVEDV-SVESV), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF= SV/SVEDEV), sol ventrikül kısalma fraksiyonu (KF= (SVEDÇ-SVESÇ)/SVEDÇ) bilgisayar tarafından ölçümlerle aynı anda hesaplandı.

Kardiyak output (KA)= SV x nabız hızı; kardiyak indeks (KI)= KA/yüzey; çevresel lif kısalma hızı (velocity of circumferential

Tablo-I : Diabetik ve kontrollerin klinik verileri

	Diabetik	Kontrol	P
Cins (erkek(kız))	22/17	22/17	>0.05
Yaş (yıl)	14.15±0.87	14.15±0.87	>0.05
BMI (kg/cm ²)	18.16±0.31	19.21±0.52	>0.05
Vücut yüzeyi (m ²)	1.27±0.05	1.26±0.06	>0.05
HbA _{1c}	15.28±0.53	5.91±0.12	<0.001
Diabet süresi (yıl)	4.71±0.44	-	-
Sistolik kan basıncı (mmHg)	117.2±2.2	112.1±2.2	>0.05
Diastolik kan basıncı (mmHg)	78.2±1.6	74.9±1.9	>0.05

fiber shortening; VCF)= KF/SVEZ olarak belirlendi. Sol ventrikül kütlesi (SVK)= $0.77 \times 10^{-3} [(SVED\dot{C} + SVADAK + IVSK)^3] + 2.4$ şeklinde hesaplandı⁽¹⁹⁾.

İstatistiksel analiz:

Veriler ortalama \pm standart hata şeklinde sunuldu. Tip I diabetli hastaların ve sağlıklı kontrollerinin verileri arasındaki farklılıklar student t testi ile incelendi. Ekokardiyografik verilerin HbA_{1C} yüzeyle-ri ve hastalığın süresi ile ilişkili regresyon korelasyon analizi kullanılarak değerlendirildi.

BULGULAR

Tip I diabetik olgularla kontrolleri, diastol ve sistol sonu sol ventrikül çap ve

volümleri açısından kıyaslandığında SVEDÇ, SVESÇ, SVEDV ve SVESV'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığın olmadığı saptandı (p>0.05; Tablo II).

Diabetik olgularda IVSK (p<0.001), SVADK (p<0.001) ve SVK (p<0.05) kontrollere kıyasla artmış olarak saptanırken, IVSK/SVADK oranı farklılık göstermedi (p>0.05). SVK indeksinin diabetik olgularda önemli ölçüde yükselmiş olduğu saptandı (p<0.01) (Tablo III).

SV ve KA değerleri tip I diabetik olgularda kontrollerine göre farksız bulunurken (p>0.05), KI diabetik olgularda anlamlı olarak düşüktü (p<0.05). Diabetiklerde SVEZ'deki uzamanın belirgin olmamasına karşılık (p<0.05); EF (<0.01), KF (p<0.01) ve VCF (p<0.05) önemli derecede azalmış ola-

Tablo-II : Diabetik ve kontrollerin sol ventrikül çap ve volüm değerleri

	Diabetik	Kontrol	P
SVEDÇ (mm)	38.77 \pm 1.45	41.36 \pm 1.3	>0.05
SVEDV (ml)	71.67 \pm 3.73	77.44 \pm 4.72	>0.05
SVESÇ (mm)	26.95 \pm 0.66	26.74 \pm 0.70	>0.05
SVESV (ml)	26.95 \pm 1.73	27.72 \pm 1.73	>0.05

Tablo-III : Diabetik ve kontrollerin sol ventrikül kütle ve kalınlıkları

	Diabetik	Kontrol	P
IVSK (mm)	10.79 \pm 0.25	9.18 \pm 0.14	<0.001
SVADK (mm)	10.51 \pm 0.25	9.31 \pm 0.15	<0.001
IVSK/SVADK	1.03 \pm 0.02	0.99 \pm 0.01	>0.05
SVK (g)	136.40 \pm 7.76	114.17 \pm 5.56	<0.05
SVK/YÜZEY (g/m ²)	106.62 \pm 3.61	93.19 \pm 3.13	<0.01

Tablo-IV : Diabetik ve kontrollerde sol ventrikül fonksiyonları

	Diabetik	Kontrol	P
Kalp hızı (vuru/dak)	91.5 \pm 2	91.4 \pm 2	>0.05
SV (ml)	43.82 \pm 2.26	50.54 \pm 3.01	>0.05
KA (L/dak)	3.91 \pm 0.21	4.47 \pm 0.24	>0.05
KI (L/dak/m ²)	3.19 \pm 0.15	3.76 \pm 0.20	<0.05
SVEZ (ms)	246.67 \pm 4.26	240.31 \pm 7.82	>0.05
EF (%)	61.67 \pm 0.81	64.69 \pm 0.73	<0.01
KF (%)	32.10 \pm 0.92	35.21 \pm 0.50	<0.01
VCF (circum/sn)	0.13 \pm 0.02	0.15 \pm 0.03	<0.05

rak saptandı (Tablo IV).

Tip I diabetik olgularda HbA^{1C} yüzdeleri hiçbir kardiyak parametre ile anlamlı ilişki göstermedi. Diabetin süresi ile IVSK ($r= 0.57, p<0.001$), SVADK ($r= 0.46, p<0.01$) ve SVK ($r= 0.33, p<0.05$) arasında pozitif, KI ($r= -0.37, p<0.05$) ile negatif korelasyon bulunduğu saptandı.

TARTIŞMA

Diabetes mellitus, aterosklerotik kalp hastalıklarının gelişiminde primer risk faktörü olarak değerlendirilmekle birlikte, diabetik olgularda saptanan hızlanmış kardiyak mortalite tek başına ateroskleroz ile açıklanamamaktadır^(5,22). Yapılan patolojik, epidemiyolojik ve klinik çalışmalar sonucunda, diabetin erken dönemlerinde miyokard fonksiyonlarının bozulduğu gösterilmiştir. Kardiyomiyopatinin diabete özgü geliştiği ve hızlanmış kardiyak mortaliteyi açıklayabilecek bir faktör olduğu ileri sürülmektedir^(6,7,9,23,24). Tip I diabetes mellitusta prelinik dönemde yapılan ekokardiyografik çalışmalarda fonksiyon bozuklukları saptanmış olmakla birlikte, sonuçlar arasında gözlenen farklılıklar, hasta gruplarının yaş, diabet süresi, metabolik kontrollerinin derecesi ve diabetik komplikasyonlar açısından homojen özellik göstermemeleri nedeni ile açıklanabilir.

Ekokardiyografik inceleme sonucunda tip I diabetik olgularımızla kontrolleri arasında sol ventrikül diyastol sonu çap ve volömleri açısından farklılık saptanmadı. Sol ventrikül kontraktilite ölçütleri olan EF, KF ve VCF değerlerinin tip I diabetli olgularda kontrollere göre azaldığını saptadık. SV'de görülen azalmanın istatistiksel olarak anlamlılık göstermemesine karşılık, KI'deki azalma belirgindi (Tablo IV). Yayımlanan bazı çalışmalarda kontraktilite ölçütlerinin değişmediği bildirilmiştir⁽²⁵⁻²⁸⁾. Bouchard ve ark⁽²⁹⁾ EF normal olduğu halde SV ve KI'de azalma saptarken, Friedman ve ark⁽²⁴⁾ SV ve KI değerleri normal saptanan diabetik olgularda EF, KF ve VCF değerlerinin azaldığını bildirmişlerdir. Thuesen ve ark^(30,31) ise KF ve VCF değerlerinde artış saptamışlar; kası süreli diabe-

tiklerde kontraktilitenin arttığını, metabolik kontrolün iyileştirilmesi ile bu ölçütlerin normale döndüğünü göstermişlerdir.

Tip I diabetli olgularımızda kontrollere kıyasla SVK ve SVK indeksinin artmış olduğunu saptadık. Olgularımızda belirlenen IVSK ve SVADK'ndaki artış orantılı olduğu için IVSK/SVADK kontrollere kıyasla farksız olarak saptandı (Tablo III). Friedman ve ark⁽²⁴⁾ tip I diabetik çocuklarda SVK, SVK indeksi, SVADK, IVSK ve IVSK/SVADK oranının değişmediğini bildirmişler; Danielsen⁽²⁶⁾ ise metabolik kontrolü iyi olan uzun süreli diabetik olgularda yaptığı çalışmada SVADK ve SVK indeksinin normalle kıyasla farksız olduğunu bildirmiştir. Thuesen ve ark⁽³²⁾ SVADK ve IVSK'ndaki artışın mikrovasküler komplikasyonlarla birlikte olduğunu ileri sürerken, Paillole ve ark⁽²³⁾ ise mikroanjyopati veya hipertansiyonu olmayan olgularda da SVK ve SVADK'nin arttığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda HbA_{1C} yüzdeleri kardiyak parametrelerle ilişkili bulunmadı. Ancak diabetin süresi ile SVK, SVADK ve IVSK arasında bağıntı olduğu belirlendi. KI'deki azalma da süre ile ilişkili bulundu.

Miyokardda diabetik mikroanjyopati gelişebileceği önceden gösterilmiştir^(12,33). Bazı araştırmacılar ise miyokardiyal interstisyumda fibrozis ve glikoprotein olabileceği bildirilen PAS (+) madde varlığını belirlemişlerdir^(10,11). Factor ve ark⁽³⁴⁾ tarafından yapılan bir otopsi çalışmasında altı diabetik kalbin üçünde kapiller mikroanevrizmalar gösterilmiş, bu vasküler bozuklukların interstisyel hastalıkla birlikte görüldüğü belirlenmiştir. Regan ve ark⁽¹¹⁾'nin çalışmasında miyokardiyal trigliserid ve kolesterol içeriklerinin de anlamlı ölçüde arttığı belirtilmiştir. Bizim olgularımızda diabetik süresinin KI ve kütle artışı ile olan ilgisi, diğer mikrovasküler komplikasyonların gelişmediği dönemde miyokardiyal interstisyum veya küçük damarlarda bozukluk gelişmeye başladığını telkin etmektedir.

Çalışma sonuçlarımız, tip I diabetes mellitusun erken dönemlerinde sol vent-

rikül kavite ölçütlerinin değişmediği, ancak miyokardiyal kütlede artma ve kontraktilitede azalma ile karakterli preklinik kardiyomiyopati geliştiğini göstermektedir.

Geliş Tarihi: 7.7.1993

Yayına Kabul Tarihi: 30.12.1993

KAYNAKLAR

1. Palumbo PJ, Elveback LR, Chu CP, et al. Diabetes mellitus: incidence, prevalence survivorship, and causes of death in Rochester, Minnesota, 1945-1970. *Diabetes*, 1976; 25: 566-573.
2. Kessler I. Mortality experience of diabetic patients. *Am J Med*, 1971; 51: 715-724.
3. Somers G, Segers O. Diabetes mellitus and atherosclerosis. *Acta Cardiol*, 1988; 29: 113-120.
4. Tzagournis M, Falko JM. Heart disease and cerebrovascular complications on diabetes. In Brodoff BN, Bleicher SJ (eds). *Diabetes Mellitus and Obesity*, Baltimore: Williams and Wilkins Co, 1982; PP 741-748.
5. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: The Framingham Study. *Am J Cardiol*, 1974; 34: 29-34.
6. Zoneraich S, Zoneraich O, Rhee JJ. Left ventricular performance in diabetic patients without clinical heart disease. *Chest*, 1977; 72: 748-751.
7. Ahmed SS, Jaferi GA, Narang RM, et al. Preclinical abnormality of left ventricular function in diabetes mellitus. *Am Heart J*, 1975; 89: 153-158.
8. Posner J, Ilya R, Wanderman K, et al. Systolic time intervals in diabetes. *Diabetologia*, 1983; 24: 253-256.
9. Sanderson JE, Brown DJ, Rivellese A, et al. Diabetic cardiomyopathy? An echocardiographic study of young diabetics. *Br Med J*, 1978; 1: 404-407.
10. Ledet T. Diabetic cardiopathy. *Acta Path Microbiol Scand Sect A*, 1976; 84: 421-428.
11. Regan JT, Lyons MM, Ahmed SS, et al. Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus. *J Clin Invest*, 1977; 60: 885-899.
12. Hamby RI, Zoneraich S, Sherman L. Diabetic cardiomyopathy. 1974; *JAMA*, 229: 1749-1754.
13. Seneviratne BIB. Diabetic cardiomyopathy: The preclinical phase. *Br Med J*, 1977; 1: 1444-1446.
14. Ganguly PK, Dhalla KS, Innes IR, et al. Altered norepinephrin turnover and metabolism in diabetic cardiomyopathy. *Circ Res*, 1986; 59: 684-693.
15. Vary TC, Neely JR. A mechanism for reduced myocardial carnitine levels in diabetic animals. *Am J Physiol*, 1982; 243: H154-H158.
16. Kjeldsen K, Braendgaard H, Sidenius P, et al. Diabetes decreases Na⁺-K⁺ pump concentration in skeletal muscles, heart ventricular muscle, and peripheral nerves of rat. *Diabetes*, 1987; 36: 842-848.
17. Lopaschuk GD, Tahiliani AG, Vadlamudi RVS, et al. Cardiac sarcoplasmic reticulum function in insulin-or carnitine-treated diabetic rats. *Am J Physiol*, 1983; 245: H969-H976.
18. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area (letter). *N Engl J Med*, 1987; 317 (17/): 1098.
19. Salcedo E. *Atlas of echocardiography* (2nd ed), Philadelphia: WB Saunders Co, 1985; pp 197-242.
20. Hirschfeld S, Meyer R, Schwartz DC, et al. Measurement of right and left ventricular systolic time intervals by echocardiography. *Circulation*, 1975; 51: 304-309.
21. Teicholz LE, Kreulen T, Herman MW, et al. Problems in echocardiographic volume determinations; echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. *Am J Cardiol*, 1976; 7-11.
22. Cooper RS. Juvenile diabetes and the heart. *Pediatr Clin North Am*, 1984; 31: 653-663.
23. Paillole C, Dahan M, Paycha F, et al. Prevalence and significance of left

- ventricular filling abnormalities by doppler echocardiography in young type I (insulin dependent) diabetic patients. *Am J Cardiol*, 1989; 64: 1010-1016.
24. Friedman NE, Levitsky LL, Edidin DV, et al. Echocardiographic evidence for impaired myocardial performance in children with type I diabetes mellitus. *Am J Med*, 1982; 73: 846-850.
25. Danielsen R, Nordrehaug JE, Lien E, et al. Subclinical left ventricular abnormalities in young subjects with long-term type I diabetes mellitus detected by digitized M-mode echocardiography. *Am J Cardiol*, 1987; 60: 143-146.
26. Danielsen R. Factors contributing to left ventricular diastolic dysfunction in long-term I diabetic subjects. *Acta Med Scand*, 1988; 224: 249-256.m
27. Airaksinen KEJ, Koistinen MJ, Ikaheimo MJ, et al. Augmentation of atrial contribution to left ventricular filling in IDDM subjects as assessed by doppler echocardiography. *Diabetes Care*, 1989; 12: 159-161.
28. Shapiro LM, Howalt AP, Calter MM. Left ventricular function in diabetes mellitus, I: Methodology, and prevalence and spectrum of abnormalities. *Br Heart J*, 1981, 45: 122-128.
29. Bouchard A, Sanz N, Botvinick EH, et al. Noninvasive assessment of cardiomyopathy in normotensive diabetic patients between 20 and 50 years old. *Am J Med*, 1989; 87: 160-166.
30. Thuesen L, Chiristiansen JS, Falstie-Jensen N, et al. Increased myocardial contractility in short-term type I diabetic patients: an echocardiographic study. *Diabetologia*, 1985; 28: 822-826.
31. Thuesen L, Chiristiansen JS, Mogensen CE, et al. Cardiac hyperfunction in insulin-independent diabetic patients developing microvascular complications. *Diabetes*, 1988; 37: 851-856.
32. Thuesen L, Chiristiansen JS, Mogensen CE, et al. Echocardiographic-determined left ventricular wall characteristics in insulin-dependent diabetic patients. *Acta Med Scand*, 1988; 224: 343-348.
33. Fisvher VW, Barner HB, Leskiv ML. Capillary basal laminar thickness in diabetic human myocardium. *Diabetes*, 1979; 28: 713-719.
34. Factor SM, Okun EM, Minase T. Capillary microaneurysms in the human diabetic heart. *N Engl J Med*, 1980; 302: 384-388.