

## TİP I DİYABETLİ HASTALARDA SOL VENTRİKÜL DİYASTOL İŞLEVİNDE GÖZLENEN DEĞİŞİKLİKLER

Aziz YAZAR\*, Oben DÖVEN\*\*, E. Naci TİFTİK\*, Engin ALTINTAŞ\*,  
Ramazan GEN\*\*\*, Oğuz ULU\*

### ÖZET

Tip 1 diyabetli hastalarda kalp ile böbreklerde bozuklukların paralel seyredebileceğini destekleyen veriler bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı persistan makroalbuminüri olmayan tip 1 diyabetli hastalarda diyastolik işlev bozukluklarının araştırılmasıdır.

Mikroalbuminüri (MAU)'si olan tip 1 diyabetli hastalar (n=11, tip 1 MİKRO), MAU'si olmayan tip 1 diyabetli hastalar (n=13, tip 1 NORMO) ve diyabeti olmayan sağlıklı kontroller (n=14, kontrol) ekokardiyografi ile değerlendirildiler.

Fraksiyone kısalma ve atriyumun kasılması ile oluşan geç ventrikül doluş hızı (VA), tip 1 MİKRO grubunda kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Sol ventrikülün maksimum erken doluş hızı/VA (VE/VA) oranı ile tayin edilen sol ventrikül doluşu tip 1 MİKRO grubunda kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük saptandı ( $p<0,05$ ). Ekokardiyografi bulgularına göre tip 1 MİKRO grubu ile tip 1 NORMO grup arasında ve tip 1 NORMO grup ile kontroller arasında bir fark saptanmadı.

Bu çalışma tip 1 diyabetli hastalarda kalp ve böbreklerde bozuklukların paralel seyrettiği görüşünü desteklemekte ve tip 1 diyabetli hastaların takibinde ekokardiyografinin daha sık kullanılmasının önemini vurgulamaktadır.

Anahtar kelimeler: Tip 1 diyabet, mikroalbuminüri, sol ventrikül diyastol işlevi

### SUMMARY

*The changes of left ventricular diastolic function in patients with type 1 diabetes. There are some data supporting the hypothesis that abnormalities in the heart and the kidney may develop in parallel in patients with type 1 diabetes. The aim of this study was to investigate left ventricular diastolic function in patients with type 1 diabetes without persistent macroalbuminuria.*

Left ventricular diastolic function was assessed by echocardiography in patients with type 1 diabetes with microalbuminuria (MAU) (n=11, type 1 MICRO), in patients with type 1 diabetes without MAU (n=13, type 1 NORMO) and non-diabetic healthy controls (n=14, control).

Shortening fraction and the peak filling velocity during the atrial phase of left ventricle diastole (VA) were significantly high in type 1 MICRO group vs control group ( $p<0,05$ ). Left ventricular filling, as assessed by the filling velocity during early phase of left ventricle diastole/VA (VE/VA) ratio was significantly low in type 1 MICRO group vs control group ( $p<0,05$ ). With respect to echocardiographic findings, there was no difference between type 1 MICRO group and type 1 NORMO group and between type 1 NORMO group and controls.

This study gives support to the studies supporting abnormalities in the heart and kidney may develop in parallel and emphasises for the increased use of echocardiography in patients with type 1 diabetes.

Key words: Type 1 diabetes, microalbuminuria, left ventricular diastolic function

### GİRİŞ

Diyastol işlev bozukluğu çeşitli faktörlerin etkileşimi ile meydana gelen kompleks bir olaydır. Diyastolde kalp yetersizliğine neden

olan hastalıklar iki gruba ayrılabilir: 1) Miyokard tutulumlu, morfolojik ve histolojik değişiklikler yapan hastalıklar ve 2) miyokard dışı nedenler<sup>(18)</sup>.

Kan basıncı diyabete bağlı nefropatinin çok erken döneminde yükselmeye başlar (20). Böbrek hasarı geliştikten sonra muhtemelen hipertansiyona bağlı gelişen sol ventrikül hipertrofisine sıklıkla rastlanmaktadır (5). Hipertansif kalp hastalığının en erken bulgusu sol ventrikülün bozulmuş diyastol işlevi olabilir ve bu işlev bozukluğu sıklıkla sol ventrikül hipertrofisi aşık hale gelmeden olmaktadır (11,19).

Sol ventrikülün diyastol işlev bozukluğu durumunda yıllık mortalite %5-12 civarındadır (9). Bu nedenle diyastol işlev bozukluğunun erken teşhis edilmesi ve takibi, geriye dönüşü olmayan yapısal bozuklukların gelişimini önler.

Tip 1 diyabetli hastalarda kalp bozukluklarının varlığı ile ilgili çok sayıda çalışma bildirilmiştir. Bu hastalarda diyastol işlev bozuklukları bildirilmiş ve bu bozukluklardan, kesin olmamakla birlikte, sol ventrikül kasılmasındaki artış, sistolik kan basıncındaki artış, sol ventrikül hipertrofisi, diyastolik doluşa artmış atrial katkı, iskemik kalp hastalıkları ve böbrek işlev bozukluklarının sorumlu olabileceği bildirilmiştir (1,8,15).

Bu çalışmadaki amacımız henüz aşık nefropati gelişmemiş tip 1 diyabetli hastalarda sol ventrikül diyastol işlevini değerlendirmektir.

## MATERYAL ve METOD

Çalışmaya 24 (13 erkek, 11 kadın) tip 1 diyabetli hasta ve 14 (sekiz erkek, altı kadın) sağlıklı kontrol alındı. Tip 1 diyabetli hastalardan mikroalbuminüri (MAU)'si olan 11 (yedi erkek, dört kadın) hasta tip 1 MİKRO ve MAU'si olmayan 13 (altı erkek, yedi kadın) hasta tip 1 NORMO olarak gruplandı. Tip 1 MİKRO ve tip 1 NORMO gruplarındaki hastalar insülin dışında bir ilaç kullanmamaktaydılar. Hastalara en az yedi gün ara ile toplam üç kez 24 saatlik idrar toplatıldı.

En az iki kez 20-200 µgr/dakika üriner albumin itrahi olan hastalarda MAU var kabul edildi. MAU'nin 200 µgr/dakika'dan daha fazla olması aşık nefropati olarak kabul edildi ve bu hastalar çalışmaya alınmadılar. MAU'si 20 µgr/dakika'dan az olan hastalar tip 1 NORMO grubunu oluşturdu. Hastaların MAU düzeyleri immünoturbidometrik metod ile ölçüldü.

Hasta ve kontrol gruplarının açlık kan glukozları, glikozile hemoglobin (HbA1c, immünoturbidometrik metod ile ölçüldü, N: %4,2-%5,7), üre, kreatinin ve tam idrar analizleri yapıldı. Üriner infeksiyonu olan hastalar çalışmaya alınmadılar. Tüm hastaların elektrokardiyogram incelemeleri normal sınırlardaydı. Sorgulama ile hiçbir hastada iskemik kalp hastalığını düşündürecek bulgulara rastlanmadı. Hastaların vücut kütle indeksleri (VKİ) = ağırlık (kg)/boy (m)<sup>2</sup> formülü ile hesaplandı.

Tüm hastaların ekokardiyografi incelemeleri aynı kardiyolog tarafından "Wingmed" Sistem 5 cihazı ile 2,5 MHz'lik elektronik prob kullanılarak sol yan pozisyonda yapıldı. Hastaların ekokardiyografi incelemeleri kör metod ile yapıldı. Kalp duvar segmental hareketleri incelendi. Ölçümler parasternal uzun eksenden alman M-mod standart görüntüleriyle, tanımlanmış metodlar kullanılarak yapıldı (12,16). Yüzde kısalmalar korda tendinea'ları seviyesinden alınan M-mod görüntülerden hesaplandı. Sol ventrikül diyastol işlev ölçümleri ise yüzeyel solunum sırasında apikal dört boşluk görüntülerden mitral kapak açılım seviyesinde pulse Doppler kullanılarak yapıldı. Her parametre üç atımın ortalaması alınarak hesaplandı. Sol ventrikül segmenter duvar hareket bozukluğu ve kapak işlev bozukluğu olan hastalar çalışmaya alınmadılar. Diyastol işlev olarak sol ventrikül maksimum erken doluş hızı (VE), atrial kontraksiyonla oluşan geç ventrikül doluş hızı (VA), izovolütnik gevşeme zamanı (IRT) ve deselerasyon zamanları

(DT) ölçüldü. Deselerasyon zamanı VE zirvesinden erken doluşun sonlanmasına kadar geçen süre, izovolümik relaksasyon zamanı ise sol ventrikül çıkış yolunda aort sistolik kan akımının sonlanmasından ventriküler dolumun başlamasına kadar olan süre ölçülerek hesaplandı.

Grupların istatistiksel analizleri SPSS istatistik programı ile yapıldı. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi. One-Way ANOVA ile gruplar karşılaştırıldılar. Varyansların homojenliği durumunda Tukey, homojen olmadığı durumda ise Tamhane post hoc testleri kullanıldı. P değerinin  $<0,05$  olması durumunda istatistiksel olarak anlamlılık var kabul edildi.

## BULGULAR

Gruplar arasında yaş, cinsiyet ve VKI açısından anlamlı bir fark yoktu. Kontrol grubunda beklediği gibi açlık kan glukoz ve HbA1c düzeyleri tip 1 MİKRO ve tip 1 NORMO gruplarına göre anlamlı olarak çok düşük idi ( $p<0,001$ ). Tip 1 MİKRO ile tip 1 NORMO grupları arasında glukoz seviyeleri açısından anlamlı bir fark saptanmazken tip 1 MİKRO grubunda HbA1c düzeyleri tip 1 NORMO grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0,05$ ) (Tablo 1).

Grupların sol ventrikül sistol ve diyastol çapları, duvar kalınlıkları ve ejeksiyon fraksiyon (EF)'leri normal sınırlardaydı ve aralarında anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ). VE, IRT ve DT açısından da üç grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Fraksiyone kısalma (FK) ve VA değerleri tip 1 MİKRO grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). VE/VA oranı ise tip 1 MİKRO grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ( $p<0,05$ ) (Tablo 2).

Gruplar tek tek incelendiğinde VA, VE ve VE/VA değerleri ile diyastolik kan basınçla-

rı, sistolik kan basınçları ve diyabetli gruplarda HbA1c, MAU ve diyabet süreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ). Ancak, tüm hastalar ele alındığında VA değerleri ile diyastolik kan basınçları ve MAU arasında pozitif (sırasıyla  $r=0,43$ ;  $p=0,007$  ve  $r=0,40$ ;  $p=0,05$ ) ve VE/VA oranları ile diyastolik kan basınçları ve diyabet süreleri arasında ise negatif korelasyon saptandı (sırasıyla  $r=-0,42$ ;  $p=0,009$  ve  $r=-0,45$ ;  $p=0,034$ ) (Tablo 3).

## TARTIŞMA

VE/VA oranının düşmesi diyastoldeki doluşta atrium bileşeninin artmış katkısından dolayıdır. Diyastol işlev bozukluğu zamanla tip 1 diyabetli hastalarda önemli bir morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır. Çalışmamızda MAU'si olan tip 1 diyabetli hastaların sol ventrikül hipertrofisi olmaksızın VE/VA ile tayin edilen sol ventrikül doluş paterninin bozuk olabileceğini gösterdik.

Her ne kadar tip 1 diyabetli hastalarda kalp ile ilgili bozuklukların varlığı konusunda çelişkili sonuçlar bildiren çalışmalar<sup>(4,14)</sup> varsa da bir çok araştırmacı<sup>(8,15)</sup> tarafından yapılan çalışmalarda bu hastalarda kalp ile ilgili bozuklukların erken dönemde başladığı ve kalp ile böbreklerde bazı bozuklukların paralel seyredebileceği hipotezi ileri sürülmüştür<sup>(8,15)</sup>. Sampson ve ark.<sup>(15)</sup> ortalama VE/VA oranını proteinürisi olan tip 1 diyabetli hastalarda kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük bulmuşlardır. Kimbal ve ark.<sup>(8)</sup> tip 1 diyabette artmış sol ventrikül kütlesi, performansı, kontraktilitesi ve kan basıncı ile VE/VA oranının ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bu kardiyovasküler bulgular artmış kreatinin klirensi ve MAU ile korelasyon gösterdiğini ve böbrekler ile kalpte rastlanan bozuklukların ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir. Guglielmi ve ark.<sup>(6)</sup> hipertansiyonu, koroner kalp hastalığı ve otonomik işlev bozukluğu olmayan tip 1 diyabetli hastalarda

Tablo 1. Grupların yaş, vücut kitle indeksi, diyabet süresi, kan basınçları ve giisemi durumları

	Tip 1 MİKRO	Tip 1 NORMO	Kontrol	p
Yaş (yıl)	23,6±8,2	23,5±6	25,3±4	AD
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	20,4±2,8	20,5±1,8	22,1±1,7	AD
Diyabet süresi (yıl)	7,3±4,5	6,5±4,8	-	AD
Glukoz (mg/dl)	221±84	195±51	91±10	a
HbA1c (%)	11,7±3,1	8,6±2,5	4,6±0,8	a,b
Sistolik KB (mmHg)	128,2±7,5	123,8±3,7	121,8±3,7	c
Diyastolik KB (mmHg)	80,5±6,5	78,1±3,9	73,9±4,5	c

Tip 1 MİKRO: Mikroalbuminüri olan tip 1 diyabetli hastalar, Tip 1 NORMO: Mikroalbuminüri olmayan tip 1 diyabetli hastalar, Kontrol: Sağlıklı kontroller.

VKİ: Vücut kitle indeksi, HbA1c: Glikozile hemoglobin, KB: Kan basıncı.

AD: Anlamli değil,

a: Tip 1 MİKRO ile kontrol ve tip 1 NORMO ile kontrol arasında  $p < 0,001$ ,

b: Tip 1 MİKRO ile tip 1 NORMO arasında  $p < 0,05$ .

c: Tip 1 MİKRO ile kontrol arasında  $p < 0,05$ .

ve sağlıklı kontrollerde sol ventrikül morfolojisi ve fonksiyonu ve yaygın vasküler işlev bozukluğunu araştırmışlardır. Bu çalışmada tip 1 diyabetli hastalarda MAU'nin sol ventrikül morfolojisi, diyastol işlev bozukluğu, vasküler dilatör kapasitesinin değişmesi ve daha yüksek gün içi diyastolik kan basıncı ile anlamlı olarak ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bu nedenle MAU'si olan tip 1 diyabetli hastaların kardiyovasküler komplikasyonlar açısından daha yüksek risk taşıdıkları ve bundan dolayı bu hastaların takiplerinin sıkı şekilde yapılmasını önermişlerdir. Çalışmamızdaki hastaların diyastol işlev fonksiyonları ile diyastolik kan basınçları ve MAU arasında anlamlı bir ilişki saptamış olmamız, yukarıdaki çalışmalarla uyum içerisindedir. Sistolik kan basıncı ile VE/VA arasındaki ilişki istatistiksel anlam taşımamakla birlikte ( $p=0,08$ ) bu durum hasta gruplarının küçüklüğü ile ilişkili olabilir. Sampson ve ark.<sup>(15)</sup> diyabet süresi ile VE/VA arasında anlamlı bir ilişki saptamamış olsalar da biz çalışmamızda anlamlı bir ilişki saptadık.

Sol ventrikülün diyastolde doluşu çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Ventriküler gev-

şemedeki gecikmeler, sol atrial basınçtaki yükselme, ard yükte değişiklikler, sol ventrikülün kontraktilite durumu ve kardiyovasküler otonom işlev bozukluğunun sol ventrikül kompliyansında gerçek bir değişiklik olmaksızın diyastolik doluşu etkileyebildikleri bildirilmiştir<sup>(2,7,17)</sup>. Ancak çalışmamızda hastaların kalp kapakları, duvar hareketleri ve sol ventrikül diyastol sonu volümleri normal sınırlardaydı. Otonom işlev bozukluğunun diyastolik doluşa bir etkisinin olmadığı da gösterilmiştir<sup>(15)</sup>. Bu nedenle çalışmamızda MAU'si olan tip 1 diyabetli hastalarda saptadığımız VE/VA oranındaki fark bir bakıma sol ventrikül kompliyansları arasındaki farkları yansıtmaktadır.

Diyabette sol ventrikül diyastol işlev bozukluğunu açıklamak için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Nefropatinin çok erken dönemlerinde sol ventrikül kütlesi belirgin olarak artmadan ventrikülün mekanik özelliklerinin etkilenebileceği bildirilmiştir<sup>(15)</sup>. Bunu destekleyen hayvan çalışmalarında da ventriküler kompliyanstaki değişikliklerin ventriküler duvar kalınlığı ve kütlesinden bağımsız olduğu gösterilmiştir<sup>(3)</sup>. Diyabetli hastalarda

**Tablo 2.** Hastaların ekokardiyografi bulguları

	Tip 1 MİKRO	Tip 1 NORMO	Kontrol	p
SVDSÇ (cm)	4,2±0,4	4,2±0,8	4,6±0,3	AD
SVSSÇ (cm)	2,8±0,3	2,7±0,5	3±0,3	AD
SVDSK (cm)	0,96±0,17	0,88±0,13	0,91±0,15	AD
SVDPPK (cm)	0,82±0,2	0,84±0,18	0,88±0,19	AD
EF (%)	71,4±8,2	73,4±6,2	73,2±3,9	AD
FK (%)	37,6±4,1	35,3±5,2	33,4±2	*
VE (m/sn)	0,79±0,17	0,83±0,21	0,83±0,13	AD
VA (m/sn)	0,71±0,19	0,68±0,1	0,58±0,1	*
VE/VA	1,13±0,26	1,23±0,27	1,41±0,13	*
IRT (msn)	95,8±16,9	82,6±22,2	94,7±12,4	AD
DT (msn)	208,7±40,1	177,1±50,7	213,2±47,3	AD

Kısaltmalar ve referans aralıkları: Tip 1 MİKRO: Mikroalbuminüri olan tip 1 diyabetli hastalar, Tip 1 NORMO: Mikroalbuminüri olmayan tip 1 diyabetli hastalar, Kontrol: Sağlıklı kontroller.

SVDSÇ (3,5-5,8): Sol ventrikül diyastol sonu çapı, SVSSÇ (2,4-4,1): Sol ventrikül sistol sonu çapı, SVDSK (0,6-1,1): Sol ventrikül diyastol septum kalınlığı, SVDPPK (0,6-1,3): Sol ventrikül diyastol posterior duvar kalınlığı, EF (55-85): Ejeksiyon fraksiyon, FK (33-39): Fraksiyone kısalma, VE: Maksimum erken doluş hızı, VA: Geç ventrikül doluş hızı, IRT: İzovolümik gevşeme zamanı, DT: Deselerasyon zamanı.

AD: Anlamlı değil,

\*Tip 1 MİKRO ile kontrol arasında  $p<0,05$ .

**Tablo 3.** Tüm hastaların VA, VE, VE/VA bulguları ile diyastolik KB (kan basıncı), sistolik KB, HbA1c, mikroalbuminüri (MAU) ve diyabet süresi ile ilişkileri

	VA	VE	VE/VA
Diyastolik KB	$r=-0,428$ ; $p=0,007$	$r=-0,018$ ; $p=0,91$	$r=-0,42$ ; $p=0,009$
Sistolik KB	$r=0,27$ ; $p=0,09$	$r=0,006$ ; $p=0,97$	$r=-0,284$ ; $p=0,084$
HbA1c	$r=-0,079$ ; $p=0,712$	$r=-0,036$ ; $p=0,96$	$r=0,049$ ; $p=0,82$
MAU	$r=0,404$ ; $p=0,05$	$r=-0,009$ ; $p=0,96$	$r=-0,28$ ; $p=0,18$
Diyabet süresi	$r=-0,007$ ; $p=0,97$	$r=-0,37$ ; $p=0,08$	$r=-0,45$ ; $p=0,034$

hipertansiyon ve iskemik kalp hastalığı olmaksızın miyokardiyal konnektif doku miktarında artış olduğu ve bu durumun teorik olarak diyastoldeki kompliyansı ve doluşu etkileyebileceği bildirilmiştir<sup>(10)</sup>. Bu nedenle diyabet süresi ile diyastolik fonksiyon bozukluğu arasında bir ilişki beklenebilir. Nitekim çalışmamızda, diyabet süresi ile VE/VA

oranı arasında anlamlı bir korelasyon saptadık (Tablo 3).

Daha önce yapılan çalışmalarda tip 1 diyabetli hastalarda MAU ile glisemik kontrol bozukluğu arasında pozitif bir ilişkinin olduğu bildirilmiştir<sup>(1,13)</sup>. Biz de çalışmamızda MAU'si olan grupta HbA1c düzeyleri

MAU'si olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek saptadık.

Sonuç olarak, çalışmamız tip 1 diyabetli hastalarda VE/VA oranı ile tayin edilen sol ventrikül diyastol işlevinin MAU'si pozitif olan hastalarda çok erken dönemde bozulmaya başlayabileceği ve kalp ile böbreklerdeki bazı bozuklukların paralel seyrettiği görüşündeki çalışmalarını destekler niteliktedir. Bu nedenle tip 1 diyabetli hastalardan risk altındaki vakaları belirlemede ekokardiyografinin daha sık kullanılmasının faydalı olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Agardh CD, Agardh E, Torffvit O: The association between retinopathy, nephropathy, cardiovascular disease and long-term metabolic control in type 1 diabetes mellitus: a 5 year follow-up study of 442 adult patients in routine care. *Diabetes Research and Clinical Practice* 35:113 (1997).
2. Bahler RC, Vrobel TR, Martin P: The relation of heart rate and shortening fraction to echocardiographic indexes of left ventricular relaxation in normal subjects. *J Am Coll Cardiol* 2:926 (1983).
3. Bing OHD, Matsushita S, Fanburg BL: Mechanical properties of rat cardiac muscle during experimental hypertension. *Circ Res* 28:234 (1971).
4. Borrow KM, Jaspan JB, Williams KA, Neumann A, Wolinski-Walley P, Lang RM: Myocardial mechanics in young adult patients with diabetes mellitus: effects of altered load, inotropic state and dynamic exercise. *J Am Coll Cardiol* 15:1508 (1990).
5. Grenfell A, Monaghan M, Watkins PJ, McLeod AA: Cardiac hypertrophy in diabetic nephropathy-an echocardiographic study. *Diabetic Med* 5:840 (1988).
6. Guglielmi MD, Pierdomenico SD, Salvatore L, Romano F, Tascione E, Pupillo M, Porreca E, Imbastaro T, Cucurullo F, Mezzetti A: Impaired left ventricular diastolic function and vascular postischemic vasodilation associated with microalbuminuria in IDDM patients. *Diabetes Care* 18:353 (1995).
7. Kahn JK, Zola B, Juni JE, Vinik AI: Radionuclide assessment of left ventricular diastolic filling in diabetes mellitus with and without cardiac autonomic neuropathy. *J Am Coll Cardiol* 7:1303 (1986).
8. Kimball TR, Daniels SR, Khoury PR, Magnotti RA, Turner AM, Dolan LM: Cardiovascular status in young patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 90:357 (1994).
9. Mandinov L, Eberli FR, Seiler C, Hess OM: Diastolic heart failure. Review. *Cardiovascular Research* 45:815 (2000).
10. Nunoda S, Genda A, Sugihara N, Nakayama A, Mizono S, Takeda R: Quantitative approach to the histopathology of the biopsied right ventricular myocardium in patients with diabetes mellitus. *Heart and Vessels* 1.43 (1985).
11. Papademetriou V, Gottdiener JS, Fletcher RD, Freis ED: Echocardiographic assessment by computer assisted analysis of diastolic left ventricular function and hypertrophy in borderline or mild systemic hypertension. *Am J Cardiol* 56:546 (1985).
12. Quinones MA, Gaasch WH, Alexander JK: Echocardiographic assessment of left ventricular function: with special reference to normalized velocities. *Circulation* 50:42 (1974).
13. Riihimaa PH, Knip M, Hirvela II, Tapanainen P: Metabolic characteristics and urine albumin excretion rate in relation to pubertal maturation in type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res and Rev* 16:269 (2000).
14. Rowland TW, Martha PM Jr, Reiter EO, Cunningham LN: The influence of diabetes mellitus on cardiovascular function in children and adolescents. *Int J Sports Med* 13:431 (1992).
15. Sampson MJ, Chambers JB, Springings DC, Drury PL: Abnormal diastolic function in patients with type 1 diabetes and early nephropathy. *Br Heart J* 64:266 (1990).
16. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, Gutgesell H, Reichek N, Sahn D, Schnittger I: Recommendations for qualification of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 5:362 (1989).
17. Stoddard MF, Pearson AC, Kern MJ, Ratcliff J, Mrosek DG, Labovitz AJ: Influence of alteration in preload on the pattern of left ventricular diastolic filling as assessed by Doppler echocardiography in humans. *Circulation* 79:1226 (1989).
18. Tezel T: Diyastolik fonksiyon bozukluğu yapan hastalıklar. *Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi* (Ed) Tezel T. *Arsel Matbaacılık San. ve Tic. A. Ş.* (2000), sayfa: 111.
19. Tezel H: Diyastolik kalp yetersizliğinde prognoz ve tedavi. *Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi* (Ed) Tezel T. *Arsel Matbaacılık San. ve Tic. A. Ş.* (2000), sayfa: 127.
20. Wiseman M, Viberti G, MacKintosh D, Jarrett RJ, Kccc II: Glycaemia, arterial pressure and microalbuminuria in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 26:401 (1984).