

3. Κολπική Ηλεκτρομηχανική Καθυστέρηση Ανιχνευθείσα με τη Χρήση Ιστικού Doppler σε Ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη.

Αν. Θεοδόσης – Γεωργιάδης, Δ. Μπελντέκος, Γ. Τσιαούσης, Ε. Φουστέρης, Ζ. Κατίδης, Στ. Χαντανής, Α. Μελιδώνης, Στ. Φούσας

Κέντρο Εκπαίδευσης Ηχωκαρδιογραφίας, Καρδιολογική Κλινική, Τζάνειο Νοσοκομείο Πειραιά
Διαβητολογικό Κέντρο, Τζάνειο Νοσοκομείο Πειραιά

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η διαταραχή της κολπικής ηλεκτρομηχανικής σύζευξης (atrial electromechanic coupling) αποτελεί πρώιμο γεγονός στην εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής και φαίνεται να συνδέεται με διαστολική δυσλειτουργία. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να ελεγχθεί μία νέα μέθοδος υπολογισμού των χρόνων ΗλεκτροΜηχανικής Καθυστέρησης (ΗΜΚ), βασισμένη στην ιστική απεικόνιση, και να συσχετιστεί με κλασσικούς δείκτες διαστολικής λειτουργίας και λειτουργικότητας του αριστερού κόλπου σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2), μίας νόσου που σχετίζεται με μεγαλύτερη επίπτωση τόσο κολπικής μαρμαρυγής, όσο και καρδιακής ανεπάρκειας.

Μελετήθηκαν 27 ασθενείς και 24 άτομα συγκρίσιμα ως προς την ηλικία, το φύλο, την παρουσία υπέρτασης και την συστολική λειτουργία αριστερής και δεξιάς κοιλίας (LVEF-Simpson, Sm global, Sm tricuspid). Ελέγχθηκε η διαστολική λειτουργία της ΑΚ (διαμτροειδική ροή, TDI από πλάγιο και διαφραγματικό μιτροειδικό δακτύλιο) και η λειτουργικότητα του αριστερού κόλπου (Ακ) (ενεργός και παθητικός κενωτικός όγκος, ΚΕ του Ακ). Τέλος, υπολογίστηκε ο χρόνος από την έναρξη του Ρ του ΗΚΓ μέχρι την έναρξη του Α' του TDI σε πλάγιο (lat)-διαφραγματικό (sep) και τριγλωχινικό (tric) δακτύλιο. Οι διαφορές lat-tric και sep-tric δίνουν αντίστοιχα την ενδοκολπική και την διακολπική ΗΜΚ. Όλοι οι χρόνοι διορθώθηκαν ως προς το RR διάστημα.

Οι χρόνοι αγωγής ήταν μέγιστοι στον πλάγιο δακτύλιο και ελάχιστοι στον τριγλωχινικό. Η ενδοκολπική ΗΜΚ βρέθηκε σημαντικά μεγαλύτερη στους διαβητικούς ασθενείς (22.8 ± 14.3 έναντι 14.6 ± 10.2 ms, $p=0.022$). Ομοίως και η διακολπική (12.5 ± 11.7 έναντι 4.3 ± 9.1 ms, $p=0.008$). Από τους κλασσικούς δείκτες, ο λόγος E/A ήταν μειωμένος στους διαβητικούς (0.85 ± 0.17 έναντι 1.02 ± 0.36 , $p=0.05$), ενώ οι πιέσεις πλήρωσης (E/E'), οι όγκοι του Ακ και οι λοιποί δείκτες ήταν συγκρίσιμοι μεταξύ των 2 ομάδων. Στην ανάλυση συσχέτισης, μόνο η διακολπική ΗΜΚ είχε αρνητική συσχέτιση με το E/A ($r=-0.321$, $p=0.024$). Σε μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης για πρόβλεψη της τιμής της κολπικής ΗΜΚ, ο ΣΔ απώλεσε τη στατιστική σημαντικότητά του. Η κολπική ηλεκτρομηχανική καθυστέρηση, διακολπική και ενδοκολπική, είναι δυνατόν να μετρηθεί αξιόπιστα με τη χρήση του TDI, και ανευρίσκεται παρατεταμένη στο ΣΔ2. Ωστόσο, απαιτείται περαιτέρω μελέτη του δείκτη αυτού και των συσχετίσεών του με παραμέτρους διαστολικής λειτουργίας, καθώς και με κλινικά καταληκτικά σημεία (όπως χρόνος εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής).

Λέξεις ευρετηριασμού: κολπική ηλεκτρομηχανική καθυστέρηση, ιστικό Doppler, διαστολική δυσλειτουργία, κολπική μαρμαρυγή, σακχαρώδης διαβήτης 2

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μεταβολική ασθένεια η οποία χαρακτηρίζεται από αύξηση της συγκέντρωσης του σακχάρου στο αίμα (υπεργλυκαιμία) και από διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης, των λιπιδίων και των πρωτεϊνών, είτε ως αποτέλεσμα ελαττωμένης έκκρισης ινσουλίνης είτε λόγω ελάττωσης της

ευαισθησίας των κυττάρων του σώματος στην ινσουλίνη. Η συχνότητα των καρδιαγγειακών παθήσεων όπως η ισχαιμική καρδιοπάθεια, η συστολική και διαστολική καρδιακή ανεπάρκεια και οι αρρυθμίες είναι αυξημένη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη[1]. Επιπλέον, αν και προσβολή της καρδιάς είναι συχνά κλινικά

σιωπηλή, η καρδιαγγειακή θνησιμότητα είναι υψηλότερη στους διαβητικούς ασθενείς (το 75% των θανάτων στους διαβητικούς ασθενείς τύπου II οφείλεται σε καρδιαγγειακή νόσο)[2].

Υπάρχουν αρκετές μελέτες που υποδηλώνουν ότι η συχνότητα των κολπικών και κοιλιακών αρρυθμιών είναι υψηλότερη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη[3]. Η κολπική μαρμαρυγή (KM) αποτελεί το συχνότερο τύπο ταχυαρρυθμίας στην κλινική πράξη και σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα. Οι διαβητικοί παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης κολπικής μαρμαρυγής (KM)[4]. Διεπιστώθη ότι υπάρχει 40% μεγαλύτερη πιθανότητα των διαβητικών να αναπτύξουν KM συγκριτικά με αυτούς χωρίς ΣΔ. Η συστηματική φλεγμονή διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της KM[5]. Γνωρίζουμε ότι ο ΣΔ συνδέεται με φλεγμονή του σώματος όπως άλλωστε διαπιστώνει κανείς από τα υψηλά επίπεδα της CRP (πρωτεΐνης οξείας φάσης φλεγμονής). Υπάρχουν επιπλέον μελέτες που καταδεικνύουν την ανάπτυξη στους διαβητικούς ίνωσης στο κολπικό και κοιλιακό μυοκάρδιο. Η ίνωση οδηγεί σε διαστολική δυσλειτουργία που με τη σειρά της αυτή αυξάνει τη πίεση εντός του αριστερού κόλπου και το μέγεθός του προδιαθέτοντας σε ανάπτυξη KM[6].

Η ανομοιογενής διάδοση του κολπικού ερεθίσματος όπως εκφράζεται με τη τη διακολπική και ενδοκολπική ηλεκτρομηχανική καθυστέρηση είναι γνωστά ηλεκτροφυσιολογικά χαρακτηριστικά που αυξάνουν τη πιθανότητα εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής[7].

Σκοπός της μελέτης ήταν να ελεγχθεί μία νέα μέθοδος υπολογισμού των χρόνων Ηλεκτρο Μηχανικής Καθυστερήσης (ΗΜΚ)[8], βασισμένη σε μια αναίμακτη νεώτερη ηχοκαρδιογραφική τεχνική, την ιστική απεικόνιση(TDI), και να συσχετιστεί με κλασικούς δείκτες διαστολικής λειτουργίας και λειτουργικότητας του αριστερού κόλπου σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2

Πληθυσμός της μελέτης

Η μελέτη περιέλαβε 27 ασθενείς με ΣΔ2 και 24 άτομα συγκρίσιμα ως προς την ηλικία και το φύλο. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν η παρουσία στεφανιαίας νόσου, τοιχωματικής διαταραχής της ΑΚ, κλάσματος εξώθησης<50%, αποκλεισμού του αριστερού σκέλους ή δεξιού σκέλους, βηματοδότη και βαλβιδικής καρδιακής νόσου. Όλοι οι ασθενείς ήταν σε φλεβοκομβικό ρυθμό.

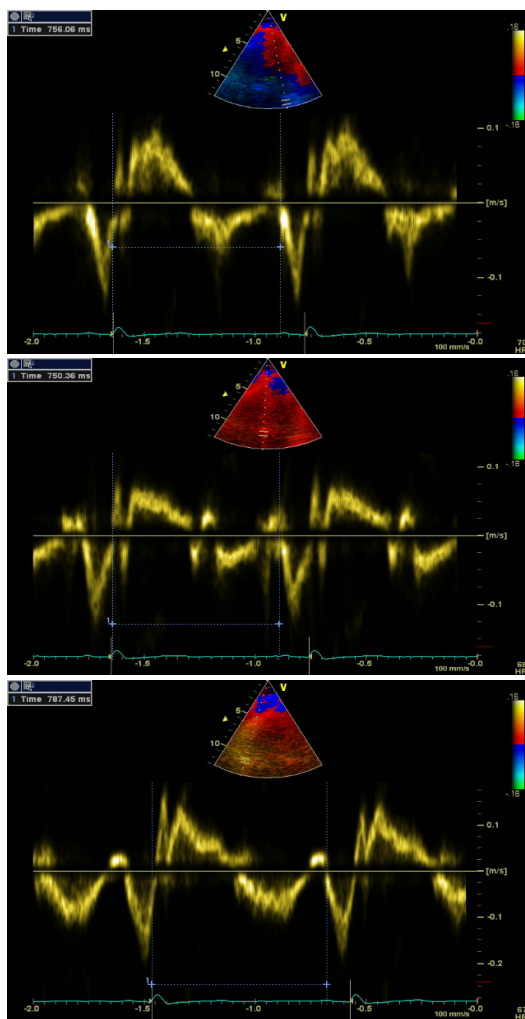
Ηχοκαρδιογραφική εξέταση

Δισδιάστατη ηχοκαρδιογραφική εξέταση, M-mode, Doppler μελέτη και έγχρωμη απεικόνιση διενεργήθηκε σε όλους τους συμμετέχοντες (Vivid 7, GE, Horten, Νορβηγία) με μορφομετατροπέα 2-4 MHz από καρδιολόγο που δεν γνώριζε για τις κλινικές λεπτομέρειες και τα ευρήματα των άλλων εξετάσεων του κάθε ασθενή. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρείας Ηχοκαρδιογραφίας[9]. Όλες οι μετρήσεις καταγράφηκαν ως μέσος όρος τριών καρδιακών κύκλων. Καταγράφηκαν οι διαστάσεις της αριστερής κοιλίας, το πάχος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και του οπισθίου τοιχώματος, ο τελοσυστολικός και τελοδιαστολικός όγκος. Το ΚΕ της αριστερής κοιλίας υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας τη τροποποιημένη μέθοδο Simpson. Για την εκτίμηση της λειτουργικότητας της αριστερής και δεξιάς κοιλίας υπολογίστηκαν επιπρόσθετα το συστολικό ιστικό Doppler σήμα από το πλάγιο μιτροειδικό (Sm) και τριγλωχινικό δακτύλιο (Sm RV) αντίστοιχα. Ελέγχθηκε επίσης, η διαστολική λειτουργία της ΑΚ (διαμιτροειδική ροή, πρώιμη και κολπική ιστική ταχύτητα Doppler από πλάγιο και διαφραγματικό μιτροειδικό δακτύλιο), το μέγεθος και η λειτουργικότητα του αριστερού κόλπου (Ακ) (ενεργός και παθητικός κενωτικός όγκος, ΚΕ του Ακ).

Τέλος, με τη βοήθεια του TDI από το πλάγιο, διαφραγματικό και τριγλωχινικό δακτύλιο υπολογίστηκαν οι χρόνοι ΗΜΚ (εικόνα 1), διορθωμένοι ως προς το RR διάστημα, και οι αντίστοιχες καθυστερήσεις: ενδοκολπική = πλάγιο (lat)- τριγλωχινικό (tric) και διακολπική= διαφραγματικό (sep) - τριγλωχινικό (tric).

Στατιστική ανάλυση

Όλες οι αναλύσεις έγιναν με το πακέτο λογισμικού SPSS (SPSS για Windows 9.0). Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράστηκαν ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση. T-test εφαρμόστηκε για μη συνεχείς μεταβλητές και ο συντελεστής συσχέτισης Pearson για να αξιολογηθεί η σχέση μεταξύ συνεχών μεταβλητών. Γραμμικό μοντέλο παλινδρόμησης χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό παραγόντων που προβλέπουν την ηλεκτρομηχανική καθυστέρηση καθυστέρηση. Η τιμή p μικρότερη από 0,05 θεωρήθηκε σημαντική.



Εικόνα 1. Διακολλική ΗΜΚ: Ο χρόνος από την αρχή του P μέχρι την έναρξη του A' στο διαφραγματικό δακτύλιο - Ο χρόνος από την αρχή του P μέχρι την έναρξη του A' στο τριγωνικό δακτύλιο
 Ενδοκολλική ΗΜΚ: Ο χρόνος από την αρχή του P μέχρι την έναρξη του A' στο πλάγιο μιτροειδικό δακτύλιο - Ο χρόνος από την αρχή του P μέχρι την έναρξη του A' το διαφραγματικό δακτύλιο.

Αποτελέσματα

Όπως αναφέρθηκε η μελέτη περιέλαβε 27 ασθενείς με ΣΔ2 και 24 φυσιολογικά άτομα. Οι δυο ομάδες ήταν συγκρίσιμες ως προς την ηλικία, το φύλο, τη παρουσία υπέρτασης και συστολικής λειτουργίας αριστερής και δεξιάς κοιλίας (διαστάσεις και όγκοι ΑΚ, LVEF-Simpson, Sm, Sm RV). Τόσο η ενδοκολλική, όσο και η διακολλική ΗΜΚ βρέθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες στους διαβητικούς ασθενείς σε σχέση με την ομάδα ελέγχου: 22.8 ± 14.3 έναντι 14.6 ± 10.2 ms, $p=0.022$, και 12.5 ± 11.7 έναντι 4.3 ± 9.1 ms, $p=0.008$, αντίστοιχα. Από τους κλασικούς δείκτες, ο λόγος E/A της διαμιτροειδικής ροής ήταν μειωμένος στους διαβητικούς (0.85 ± 0.17 έναντι 1.02 ± 0.36 , $p=0.05$), ενώ οι πιέσεις πλήρωσης (E/E'), οι όγκοι του Ακ και οι λοιποί δείκτες ήταν συγκρίσιμοι μεταξύ των 2 ομάδων (πίνακας 1). Στην ανάλυση συσχέτισης, μόνο η διακολλική ΗΜΚ είχε αρνητική συσχέτιση με το E/A ($r=-0.321$, $p=0.024$). Σε μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης για πρόβλεψη της τιμής της κολλικής ΗΜΚ, ο ΣΔ απώλεσε τη στατιστική σημαντικότητά του (πίνακας 2).

Πίνακας 1. Σύγκριση διαστολικών και συστολικών δεικτών, όπως και των διορθωμένων χρόνων ΗΜΚ μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών

	Μη διαβητικοί (n=24)	Διαβητικοί (n=27)	P
ΚΕ (%)	62.3±4.5	61±7.2	0.44
Sm global	8.6±1.6	9±2	0.511
Sm RV	14.5±2.8	13.7±2.7	0.302
E/A	1.02±0.36	0.85±0.17	0.05
Dec Time	235±42	225±29	0.329
E'	8.5±2.3	8.5±1.8	0.999
E/E'	8.6±2.3	7.8±1.8	0.787
ΚΕ Ακ (%)	58.2±7.2	61.6±9	0.144
LAAEV (%)	19.3±9.1	17.9±9.3	0.6
LAPEV (%)	11.2±3.8	13.2±6.4	0.166
Διορθωμένος χρόνος ενδοκοιλιακής ΗΜΚ	14.6±10.2	22.8±14.3	0.008
Διορθωμένος χρόνος ενδοκοιλιακής ΗΜΚ	4.3±9.1	12.5±11.7	0.022

Dec Time: Χρόνος επιβράδυνσης του κύματος E, ΚΕ Ακ: Κλάσμα εξωθήσεως αριστερού κόλπου, LAAEV: ενεργός κενωτικός όγκος αριστερού κόλπου, LAPEV: παθητικός κενωτικός όγκος αριστερού κόλπου

Πίνακας 2 Μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης για τη πρόβλεψη του διορθωμένου χρόνου ενδοκοιλιακής ΗΜΚ. Model fit 48%.

	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95% Confidence Interval for B	
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
(Constant)	26,797	30,933		,866	,392	-35,722	89,315
ΦΥΛΟ	2,093	3,949	,079	,530	,599	-5,888	10,073
ΗΛΙΚΙΑ	,080	,244	,061	,327	,745	-,413	,572
ΔΙΑΒΗΤΗΣ	5,766	4,493	,221	1,283	,207	-3,315	14,847
ΥΠΕΡΤΑΣΗ	4,451	4,651	,169	,957	,344	-4,948	13,850
E/A	-6,874	8,719	-,149	-,788	,435	-24,496	10,747
DEC TIME	-,069	,065	-,188	-1,050	,300	-,201	,063
E/E'	,204	,991	,032	,206	,838	-1,799	2,206
LAAEV	,081	,219	,057	,371	,712	-,361	,524

Dec Time: Χρόνος επιβράδυνσης του κύματος E , LAAEV: ενεργός κενωτικός όγκος αριστερού κόλπου

Συζήτηση

Σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 διαπιστώθηκε επιμήκυνση των χρόνων διακολλικής και ενδοκολλικής καθυστέρησης, όπως μετρήθηκαν με τη βοήθεια της ιστικής απεικόνισης από το μιτροειδικό και τον τριγλωχινικό δακτύλιο.

Αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει επηρεασμένη κολπική ηλεκτρομηχανική σύζευξη, μετρούμενη με TDI, σε ασθενείς με παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή, στένωση μιτροειδούς, οικογενή μεσογειακό πυρετό, και ΣΔ τύπου 1 σε σύγκριση με άτομα ελέγχου[10-13]. Τα στοιχεία αυτά έδειξαν ότι η αυξημένη διακολλική και ενδοκολλική ΗΜΚ καθυστέρηση ενδέχεται να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για ΚΜ[10,12,14]. Σύμφωνα με προηγούμενες δημοσιεύσεις[14], η ΗΜΚ καθυστέρηση συσχετίζεται επίσης με τα επίπεδα CRP του ορού σε ασθενείς με σκληρόδερμα. Αν και σε ορισμένες μελέτες διαπιστώθηκε σχέση μεταξύ των διαστάσεων του αριστερού κόλπου και της ηλεκτρομηχανικής σύζευξης[10,11], μια τέτοια σχέση δεν παρατηρήθηκε στη μελέτη μας.

Η κολπική διεύρυνση είναι γνωστό ότι σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα στο γενικό πληθυσμό[14]. Η διάμετρος του αριστερού κόλπου σχετίζεται με τα καρδιαγγειακά συμβάματα και είναι αποδεκτή ως ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για ΚΜ[12,13]. Η αξιολόγηση της κολπικής λειτουργίας βασίζεται ασφαλέστερα στην εκτίμηση του όγκου του αριστερού κόλπου όπως μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου. Η άμεση βλάβη στο κολπικό ιστό, και η έμμεση ζημία που προκύπτει από κολπική υπερφόρτωση, μπορούν να επηρεάσουν τις μηχανικές λειτουργίες του Ακ. Η λειτουργία του Ακ είναι καθοριστικός παράγοντας για τη κοιλιακή πλήρωση συμμετέχοντας σε ένα ποσοστό περίπου 25% στον όγκο παλμού της ΑΚ[15]. Έχει δείχθει ότι σε διαβητικούς ασθενείς, ο μειωμένος παθητικός κενωτικός όγκος σχετίζεται με αυξημένη τελοδιαστολική πίεση της ΑΚ[13]. Στη μελέτη μας, από τους κλασσικούς δείκτες διαστολικής δυσλειτουργίας, ο λόγος E/A ήταν μειωμένος στους διαβητικούς ασθενείς γεγονός που θα μπορούσε να σηματοδοτεί μια πρώιμη εκφραση διαστολικής δυσλειτουργίας. Μία πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη έδειξε ότι οι αρρυθμίες είναι πιο συχνές σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη[3].

Η διαστολική δυσλειτουργία σε συνδυασμό με τη μυοκαρδιακή ίνωση που συχνά ανευρίσκεται στους διαβητικούς ασθενείς, πιθανά αποτελούν τα παθοφυσιολογικά αίτια της αυξημένης συχνότητας ΚΜ στους ασθενείς αυτούς.

Η εκτίμηση της ΗΜΚ έχει αναγνωριστεί ως ένας πρώιμος δείκτης για την ανίχνευση παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής. Κατά κύριο λόγο η εκτίμηση της σύζευξης γίνονταν μέχρι σήμερα με επεμβατικές ηλεκτροφυσιολογικές τεχνικές[7]. Κυρίως λόγω του υψηλού κόστους και του κινδύνου η τρέχουσα χρήση του στις ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες είναι περιορισμένη. Το TDI αποτελεί μια αναίμακτη ηχοκαρδιογραφική τεχνική με πλεονέκτημα τη καταγραφή των ιστικών ταχυτήτων κατά τον επιμήκη άξονα. Με το ιστικό Doppler αναγνωρίζουμε πολύ καλύτερα τα χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου σε σύγκριση με το συμβατικό και αυτό καθιστά δυνατή την αποτύπωση της καθυστέρησης στη κολπική αγωγή[16]. Στη μελέτη μας φάνηκε να υπάρχει αρνητική συσχέτιση μεταξύ του χρόνου αγωγιμότητας μεταξύ δεξιού και αριστερού κόλπου και της σχέσης E/A, η μειωμένη τιμή της οποίας όπως αναφέρθηκε σχετίζεται με πρώιμα στάδια διαστολικής δυσλειτουργίας. Επίσης ο σακχαρώδης διαβήτης, παρά το γεγονός ότι στο μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης για την πρόβλεψη της ενδοκολλικής καθυστέρησης απώλεσε τη στατιστική σημαντικότητά του, εξακολουθεί να παραμένει ο κυριότερος προβλεπτικός παράγοντας (πίνακας 2). Η αύξηση του αριθμού των ασθενών του δείγματος ίσως να αναδείξει τη σημασία του σακχαρώδη διαβήτη στη πρόβλεψη της ηλεκτρομηχανικής καθυστέρησης και κατά επέκταση στην εμφάνιση αρρυθμιών.

Ο σημαντικός περιορισμός της μελέτης μας είναι το μέγεθος του δείγματος που ήταν σχετικά μικρό και η έλλειψη παρακολούθησης των ασθενών. Ως εκ τούτου δεν γνωρίζουμε αν η παρατηρούμενη διαταραχή της κολπικής σύζευξης οδηγεί σε αυξημένη συχνότητα ΚΜ. Για το λόγο αυτό μακροπρόθεσμη παρακολούθηση και μεγάλης κλίμακας προοπτικές μελέτες απαιτούνται προκειμένου να προσδιορισθεί η διαγνωστική αξία της παρατάσης στη κολπική αγωγιμότητα σε αυτόν τον πληθυσμό.

SUMMARY

Disturbances in atrial electromechanic coupling represent an early event in the genesis of atrial fibrillation and are also connected with diastolic dysfunction.

Atrial electromechanic delay (trans-atrial and intra-atrial) can be adequately evaluated by Tissue Doppler Imaging (TDI) and was found increased in DM 2 patients in the present study. Further study of this index and its possible correlations with parameters of diastolic dysfunction and clinical endpoints such as atrial fibrillation is needed at this point.

Key words: atrial electromechanic delay, Tissue Doppler Imaging (TDI), atrial fibrillation, diastolic dysfunction, DM 2

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Voors AA, van der Horst IC. Diabetes: a driver for heart failure. *Heart*. 2011 May;97(9):774-80
2. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tikin M et al. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials *Ann Intern Med*. 2011 Apr 19;154(8):554-9
3. Korantzopoulos P, Letsas KP, Christogiannis Z et al. The influence of diabetes on novel electrocardiographic indexes of arrhythmic risk in patients with stable coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2011 Jan 21;146(2):267-8
4. Huxley RR, Filion KB, Konety S et al. Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2011 Jul 1;108(1):56-62
5. Boos CJ, Anderson RA, Lip GY. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder? *Eur Heart J* 2006;27:136-49.
6. Falcão-Pires I, Leite-Moreira AF. Diabetic cardiomyopathy: understanding the molecular and cellular basis to progress in diagnosis and treatment. *Heart Fail Rev*. 2011 May 28. [Epub ahead of print]
7. Markides V, Schilling RJ, Ho SY et al. Characterization of left atrial activation in the intact human heart. *Circulation*, 2003; 107:733-739.
8. Deniz A, Yavuz B, Aytemir K et al. Intra-left atrial mechanical delay detected by tissue Doppler echocardiography can be a useful marker for paroxysmal atrial fibrillation. *Echocardiography*, 2009; 26: 779-784.
9. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M et al. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15:167-84.
10. Cui QQ, Zhang W, Wang H et al. Assessment of atrial electromechanical coupling and influential factors in nonrheumatic paroxysmal atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 2008;31:74-8.
11. Ozer N, Yavuz B, Can I et al. Doppler tissue evaluation of intra-atrial and interatrial electromechanical delay and comparison with P-wave dispersion in patients with mitral stenosis. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:945-8.
12. Acar G, Akcay A, Sayarlioglu M et al. Assessment of atrial conduction time in patients with familial Mediterranean fever. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32:308-13.
13. Acar G, Akcay A, Sokmen A et al. Assessment of atrial electromechanical delay, diastolic functions, and left atrial mechanical functions in patients with type 1 diabetes mellitus. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:732-8.
14. Karaca M, Kinay O, Nazlı C et al. The time interval from the initiation of the P-wave to the start of left atrial appendage ejection flow: does it reflect interatrial conduction time? *Echocardiography* 2007;24:810-5.
15. Rossi A, Zardini P, Marino P. Modulation of left atrial function by ventricular filling impairment. *Heart Fail Rev*, 2000; 5: 325..331.
16. Dandel M, Hetzer R. Echocardiographic strain and strain rate imaging—clinical applications. *Int J Cardiol*. 2009 Feb 6;132(1):11-24.