T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU

İSTANBUL İLİ BEYOĞLU BÖLGESİ KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ

GENEL SEKRETERLİĞİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

OKMEYDANI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

(Eğitim Sorumlusu: DOÇ. DR. MEHMET KÜÇÜK)

PREDİYABETİN SOL VENTRİKÜL DİYASTOLİK FONKSİYON PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. ÖZLEM MURATOĞLU

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Tez Danışmanı

Dr. Erdal BELEN

İstanbul, 2017

İstanbul, 2017

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İSTANBUL İLİ BEYOĞLU BÖLGESİ KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
GENEL SEKRETERLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
OKMEYDANI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ
(Eğitim Sorumlusu: DOÇ. DR. MEHMET KÜÇÜK)

PREDİYABETİN SOL VENTRİKÜL DİYASTOLİK FONKSİYON PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. ÖZLEM MURATOĞLU

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Tez Danışmanı

Dr. Erdal BELEN

İstanbul, 2017

ÖNSÖZ

Birlikte çalışabilme fırsatı bulduğum süre boyunca engin bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşan, hekimliğin yalnızca bir meslek olmayıp, bir sanat gibi icra edilmesi gerektiğini bize öğreten, hekimlikten öte örnek kişiliği ve çevresindeki kişilere olan tutumu ile herkes tarafından çok sevilen saygıdeğer ve kıymetli hocam ***Prof. Dr. Ayşen HELVACI'ya,***

Asistanlığım süresince zengin tecrübe ve bilgi birikimlerinden sonuna kadar faydalandığım çok değerli hocalarım ***Doç. Dr.Mehmet KÜÇÜK, Doç Dr. Mine ADAŞ, Prof Dr. Tufan TÜKEK'E,***

Klinik eğitimimin yanı sıra, gerek tez konusu seçimim gerekse tüm tez hazırlık aşamalarında benden sonsuz desteğini ve bilgi birikimini esirgemeyen ***Kardiyoloji Uzmanı Dr. Erdal Belen'e,***

Bizlere sağladığı huzurlu ve güven dolu çalışma ortamı için Başhekimimiz ***Prof. Dr. Hakan Güven'e;***

Aynı ortamda çalışma fırsatı bulduğum, klinik deneyimlerinden sonsuz yararlandığım değerli dahiliye servisi uzmanlarım ***Dr. Aylia YEŞİLOVA, Dr. Müge BİLGE, Dr. Neslihan ÖZSOY, Dr. Gülçağrı EROL'a, Dr. Yücel ARMAN'a.***

Asistanlığım süresince sorunsuz bir biçimde sevgi ve kardeşlik dolu bir ortamda beraber çalıştığım arkadaşlarım ***Cengiz ÇAKAN, Orkun KUNDAKTEPE, Gökhan ŞENDUR, Emre UZUN, Sevinç BAHAR*** *ve isimlerini tek tek yazamadığım tüm doktor arkadaşlarıma,*

Serviste huzur dolu bir ortamda bir ekip olarak uyum içinde çalıştığım, her açıdan bizlere yardımcı olan hemşire arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemi sağlayan, beni ben yapan, benden koşulsuz desteklerini ve sevgilerini hiçbir zaman esirgemeyen annem, babam ve abime,

Bu yola beraber çıktığım, Hipokrat yeminini birlikte ettiğim, sonsuz sevgisini ve desteğini her zaman kalbimde hissettiğim biricik eşim ***Dr. Osman Görkem MURATOĞLU'na*** *çok teşekkür ederim.*

Dr. Özlem MURATOĞLU

İstanbul, 2017

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR DİZİNİ ..... **i**

TABLO LİSTESİ ..... **iii**

ŞEKİL LİSTESİ ..... **iv**

ÖZET ..... **v**

ABSTRACT ..... **vii**

I. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

II. GENEL BİLGİLER **3**

A. DİYABETES MELLİTUS 3

1. Tanım 3

2. Tanı 4

3. Diabetes Mellitus'un Patogenezi ve Evreleri 5

1) Preklinik Diyabet Dönemi 6

2) Glukoz İntoleransı Dönemi (Prediyabet) 6

3) Erken Klinik Diyabet Dönemi 6

4) Klinik Diyabet Dönemi 6

B. PREDİYABET 7

1. Prediyabetin Tanımı 7

2. Prediyabetin Prevalansı ve Önemi 7

3. Prediyabetin Önlem ve Tedavisi 8

C. DİYABETİK KARDİYOMİYOPATİ 9

1. Diyabet ve Diyastolik Disfonksiyon 9

2. Diyabet ve Yapısal Değişiklikler 10

3. Diyabetik Kardiyomiyopatinin Oluşumunda Etkili Faktörler 10

4. Diyabetik Kardiyomiyopatinin Aşamaları 11

D. KARDİYAK FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ 12

1. Kardiyak Döngü Fizyolojisi 12

KONTRAKSİYON (kasılma) 12

2. Kalbin Sistolik Fonksiyonunun Değerlendirilmesi 14

3. Kalbin Diyastolik Fonksiyonunun Değerlendirilmesi 15

III. GEREÇ VE YÖNTEM 18

A. HASTALARIN ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ 18

B. HASTALARIN DIŞLANMA KRİTERLERİ 19

C. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 20

IV. BULGULAR 21

A. ÇALIŞMA GRUPLARININ DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ 21

B. ÇALIŞMA GRUPLARINA AİT EKOKARDİYOGRAFİK PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ 23

C. ÇALIŞMA GRUPLARINA AİT LABARATUVAR PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI 25

V. TARTIŞMA 27

VI. SONUÇ 31

VII. KAYNAKLAR 32

VIII. ÖZGEÇMİŞ 42

KISALTMALAR DİZİNİ

A : Mitral akım geç doluş dalgası

A' : Mitral anulus geç doluş dalgası

ADA : American Diabetes Association

AST : Aspartat amino transferaz

ALT : Alanin amino transferaz

BAG : Bozulmuş açlık glukozu

BGT : Bozulmuş glukoz toleransı

DM : Diyabetes Mellitus

DZ : Deselerasyon zamanı

E : Mitral akım erken doluş dalgası

E' : Mitral anulus erken doluş dalgası

EASD : Avrupa Diyabet Çalışma Birliği

EF : Ejeksiyon fraksiyonu

EKG : Elektrokardiyogram

HDL : High density lipoprotein

İDF : Uluslararası Diyabet Federasyonu

İVKZ : İzometrik kasılma zamanı

İVGZ : İzovolümetrik gevşeme zamanı

HgbA1c **:** Glikolize hemoglobin

LDH **:** Laktat dehidrogenaz

LDL **:** Low density lipoprotein

LVEF **:** Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

OGTT **:** Oral glukoz tolerans testi

PWD **:** Pulse wave Doppler

SA **:** Sol atriyum

SV **:** Sol ventrikül

SPSS **:** Statistical Package fort he Social Sciences

TURDEP **:** Türk Diyabet Epidemiyolojisi Projesi

WHO **:** Dünya Sağlık Örgütü

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Kalp döngüsünün fazları 12

Tablo 2.2. Diyastolik fonksiyon bozukluğunun evrelerine göre ekokardiyografik bulguları 16

Tablo 4.1. Vaka ve kontrol grubunun demografik özellikleri 21

Tablo 4.2. Ekokardiyografik parametrelerin gruplara göre değerlendirilmesi 24

Tablo 4.3. Labaratuvar parametrelerinin gruplara göre analizi 25

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 4.1. Vaka ve kontrol grubuna ait cinsiyet dağılımını gösteren grafik 22

Şekil 4.2. Vaka ve kontrol grubuna ait yaş ortalamasını gösteren grafik 22

PREDİYABETİN SOL VENTRİKÜL DİYASTOLİK FONSKİYON PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ

ÖZET

Giriş: Diyabetes Mellitus (DM) insülinin salgılanmasındaki ve etkisindeki defektlerden ya da ikisinin kombinasyonundan kaynaklanan karbonhidrat, yağ ve protein metabolizma bozukluğuyla birlikteki kronik hiperglisemi ile kendini gösteren, birden çok sayıda etiyolojiye sahip, metabolik bir hastalıktır [1]. Diyabet toplumda oldukça sık görülen ve yarattığı kardiyovasküler komplikasyonlarla mortalite ve morbidite artışına yol açan bir hastalıktır. Prediyabetli bireylerde kardiyovasküler hastalık riski kan şekeri normal olan bireylere kıyasla 1.5 kat daha fazladır. Prediyabetin özellikle sol ventrikül diyastolik parametreleri üzerine olan olumsuz etkileri yapılan bazı çalışmalarla kanıtlanmıştır. Bu nedenle hem prediyabetin hem de prediyabetin yol açabileceği sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun erken evrede belirlenip gerekli önlemlerin alınması ve tedavinin başlanması, mortalite ve morbidite hızının yavaşlatılması açısından önem taşımaktadır

Amaç: Bu çalışmada prediyabetin erken evrelerde sol ventrikül fonksiyonu bozulmadan, diyastolik parametrelerin bozulup bozulmadığının gösterilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: Çalışma için Sağlık Bakanlığı Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'na başvuruldu. 31.05.16 488 protokol numarası ile etik kuruldan izin alındı. Çalışmada Sağlık Bakanlığı (SB) Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Diyabet Poliklinikleri'ne 01.01.15-31.04.16 tarihleri arasında başvurmuş ve yaşları 35-75 arasında değişen 43 prediyabet hastası ve 42 sağlıklı kişinin boy, kilo, bel çevresi gibi fiziksel özelliklerinin yanı sıra, sağ ve sol kol tansiyonları, çeşitli kan parametreleri ve kardiyak fonksiyonları değerlendirildi. Kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını etkileyebilecek hastalıkları olan kişiler çalışmaya dahil edilmedi. Olguların 2,5 MegaHerz kardiyak

probla değerlendirilmiş ekokardiyografi bilgileri hastane medikal kayıt sisteminden elde edilidi. İstatistiki analizlerde SPSS 22.0 programı kullanıldı.

Bulgular: Prediyabet grubunda kalbin diyastolik disfonksiyonunu yansıtan ekokardiyografik parametrelerden E dalgası ve E' değeri sağlıklı gruba göre daha düşük saptanırken ($p<0.05$); A', DT, IVRT ve IVS değerleri prediyabet olan grupta daha yüksek saptandı. ($p<0.05$) Öte yandan her iki grup arasında LVEF değeri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Prediyabetik grupta diyastolik disfonkisyon görülme oranı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde yüksek saptandı.($p<0.001$)

Sonuç: Prediyabet grubunda E değerinde görülen anlamlı düşüklük, DT ve IVRT değerlerinde görülen anlamlı yükseklik disgliseminin henüz prediyabetik evredeyken kalbin diyastolik parametrelerinde bozulmaya yol açabileceğini gösterdi. Buna karşın kalbin sistolik fonksiyonunu gösteren LVEF değerinde gruplar arası farklılık saptanmadı. Prediyabetik evrede diyastolik disfonksiyon gelişebileceğinin gösterilmesi, bu hastaların erken tanı alması, diyabet gelişimini önleme açısından gerekli tedavi, yaşam tarzı değişikliği önerileri yapılırken kardiyak açıdan da hastaların takibinin önemli olabileceğini gösterdi.

Anahtar kelimeler: Diyastolik disfonksiyon, prediyabet, bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glikoz toleransı.

THE EFFECT OF PREDIABETES ON LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC FUNCTION PARAMETERS

ABSTRACT

Introduction: Diabetes is an complex disease caused by lack or defect of insulin synthesis and also defective use of insulin by tissues. Diabetes can cause cardiovascular mortality and morbidity. Prediabetes is a condition that there is a hyperglycemic situation but not enough high to diagnose diabetes. Prediabetes also causes pathological changes on cardiyovascular system like diastolic dysfunciton.

Purpose: We aimed to eveluate cardiac diastolic function with transthorasic ecocardioghraphy in prediabetic patients and compare them with control grup which was selected from healty individuals.

Material and Method: After the ethic council approval, case group was chosen from the prediabetic patients and healthy people which applied to Okmeydanı training and research hospital internal medicine and diabetic policlinics between 01.01.15-31.04.16. Control group was selected from healthy individuals which has neither diabetes nor prediabetes. We included 43 patients for prediabetes and 42 people for control group in our study. The patients ages are between 35-75.The illnesses which effect heart's systolic ad diastolic function were excluded from the study. Cardiac function data which were eveluated with transthoracic echocardiography by 2.5 MegaHertz cardiac probe, were obtained from hospital medical data base. We used SPSS 22.0 program for analysis**.**

Results: Our study had two groups: one is prediabetic (case group) and the other one is control group (choosen from healthy people which are neither diabetic nor prediabetic). In case group E, and E' parameters were lower than the control group.($p<0.05$) On the other hand, A', DT, IVRT and IVS parameters were found high in case group. ($p<0.05$). But there was no difference in LVEF between case

group and control group. Diastolic dysfunction was more common in case group than control group. ($p<0.001$)

Conclusion: Because of finding E parameter was lower in case group and DT, IVRT parameters were higher in case group, it showed us that disglycemia can cause diastolic dysfunction, even in prediabetic state.On the other hand we found no difference of LVEF between groups which means that there is no difference in systolic function between the groups.While preventing diabetes by treating prediabetes , it is important to keep in mind that cardiac function should also be checked when following prediabetic patients.

Key Words: Diastolic dysfunction, prediabetes, impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance.

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes 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 volümün 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].

Son yıllarda nüfus artışı, yaşlanma, kentleşme, sağlıksız beslenme ve fiziksel aktivite azlığı gibi yaşam tarzı değişiklikleri ve bunların sonucunda gelişen obezite nedeniyle gelişmiş ve gelişmekte olan toplumların tümünde tip 2 diyabet ve prediyabet prevalansı hızla artmaktadır. Öte yandan diyabetin henüz prediyabet evresinde iken bir takım yaşam tarzı değişiklikleri ile önlenebilen ya da oluşması geciktirilebilen bir durum oldugu da bilinmektedir. 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. Özellikle insülin direnci olan prediyabetik hastalarda uygun insünlin direnci kırıcı tedaviler sayesinde henüz asemptomatikken saptanılan sol ventirkül yapısal değişikliklerinin aşikar bir kalp hastalığına dönüşmesi riski de azalmaktadır.

Bu çalışmada prediyabetin kalbin sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarına olan etkisinin transtorasik ekokardiyografiyle değerlendirilip, sağlıklı kişilerden seçtiğimiz kontrol grubunun sol ventrikül diyastolik fonksiyon parametreleri ile karşılaştırılması amaçlandı.

II. GENEL BİLGİLER

A. DİYABETES MELLİTUS

1. Tanım

Diabetes Mellitus, insülin eksikliği ya da etkinliğindeki defektler nedeni ile organizmanın karbonhidrat (KH), yağ, proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır [7]. Bir yandan yüksek tedavi maliyetleri ve iş gücü kaybı nedeniyle, diğer yandan yüksek morbidite ve mortalite hızı ile hem hastaya hem de topluma büyük yük getirmesinden dolayı önemli bir sağlık sorunudur. DM yaşam boyu süren, hastayı olduğu kadar, yakınlarını ve toplumu ilgilendiren, oluşturduğu komplikasyonları ile yaşam kalitesini bozan bir hastalıktır [8].

DM'da poliüri, polidipsi, noktüri, kilo kaybı, polifaji ve görme bozukluğu semptomları görülür. Ketoasidoz ve nonketotik hiperosmolar koma Diabetes Mellitus'ta meydana gelen akut komplikasyonlardandır. Uzun dönem komplikasyonlar ise görme kaybına neden olan retinopati, böbrek yetersizliğine neden olan nefropati, ayak ülserlerine ve sonunda amputasyona yol açabilen nöropati ve gastrointestinal, genitoüriner, kardiyovasküler semptomları oluşturan otonom nöropatiyi içerir.

2. Tanı

Amerikan Diyabet Birliği (ADA) 1997 yılında diyabetin yeni tanı ve sınıflama kriterlerini yayınlamış ve sonrasında 1999 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu kriterleri küçük revizyonlarla onaylamıştır. ADA tarafından 2003 yılında bozulmuş açlık glukozu (BAG) tanısında değişiklik yapılmıştır. WHO ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından 2006 yılındaki raporda ise 1999 kriterlerinin korunması benimsenmiştir. Ancak, ADA ve Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (EASD) 2007 yılında yayınlanan son konsensus raporlarında 2003 yılındaki düzenlemenin değişmemesi gerektiğini belirtmektedirler [9].

Glukoz toleransı; normal glukoz homeostazı, diabetes mellitus, bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı olarak 4 kategoride sınıflandırılabilir.

2016 yılında düzenlenen ADA'nın diyabet tanı kriterleri şunlardır [10]

1. Diyabet semptomları ile beraber günün herhangi bir saatinde ve son yenen yemekten sonra geçen zaman dikkate alınmaksızın plazma glukozunun ≥ 200mg/dl (≥ 11,1 mmol/l) olması veya

2. En az 8 saat açlık sonrası plazma glukozunun 2 kez ≥ 126 mg/dl (≥ 7,0 mmol/l) olması veya

3. Oral Glukoz Toleransı Testinde (OGTT) 2. saat plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl (≥ 11,1 mmol/l) olması veya

4. HbA1c değerinin ≥ % 6,5 olması.

Bozulmuş Glukoz Toleransı ve Bozulmuş Açlık Glukozu :

Açlık plazma glukoz seviyesi;

< 100 mg/dl (<5.6 mmol/l) = Normal glisemi

100-125 mg/dl (5.6-6.9 mmol/l) = Bozulmus açlık glukozu (BAG)

≥126 mg/dl (7.0 mmol/l) = Diabetes mellitus

75 gr. OGTT' de 2. saat plazma glukoz seviyesi;

< 140 mg/dl (<7.8 mmol/l) = Normal glisemi

140-199 mg/dl (7.8-11.1 mmol/l) = Bozulmuş glukoz toleransı (BGT)

≥200 mg/dl (11.1 mmol/l) = Diabetes mellitus

Diyabet Riski Yüksek

HbA1c: %5.7 - %6.4 (39 – 46 mmol/mol)

Enfeksiyon, travma, miyokard enfarktüsü ve stres gibi akut gelişen durumlarda oluşan ağır hiperglisemi, DM tanısı için yeterli kabul edilmez. Bu yüzden, akut geçici durum düzeldikten sonra, doğrulayıcı testler yapılarak kesin tanıya gidilmelidir.

Uluslararası Klinik Kimyacılar ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu (IFCC: International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) ile birlikte ADA, EASD ve IDF temsilcilerinin oluşturduğu Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi, 2008 yılında diyabet tanısı için A1C kesim noktasını %6.5 (48 mmol/mol) olarak belirlemiştir. Bazı uzmanlar A1C ≥%6.5 (≥48 mmol/mol) ile birlikte, APG ≥126 mg/dl bulunan kişilere diyabet tanısı konulmasını ve bu yaklaşımın OGTT'ye alternatif olarak kullanılmasını önermektedir. Dünya Sağlık Örgütü, 2011 yılında yayımladığı Konsültasyon Raporu'nda, güvenilir bir yöntemin kullanılması ve uluslararası referans değerlerine göre düzenli olarak standardize edilmesi koşulu ile, A1C'nin tanı testi olarak kullanılabileceğini önermiştir [11].

3. Diabetes Mellitus'un Patogenezi ve Evreleri

Tip 2 DM patogenezinden insulin direnci, beta hücre fonksiyon bozukluğu ve hepatik glukoz üretimi artışından oluşan başlıca üç ana metabolik bozukluk sorumludur [12]. 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.Aşikar 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 [13]. 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 [14].

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 arttırılamamaktadır.

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.

B. PREDİYABET

1. Prediyabetin Tanımı

Günümüzde BAG ve BGT prediyabet olarak adlandırılmaktadır ve prediyabet terimi 2000 yılından sonra kullanılmaya başlanmıştır [15]. Buna adlandırmaya sebep ise 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 [15], [16]. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda Tip 2 DM'nin aşikâr hale gelmeden semptomların olmadığı yani BGT veya BAG ile seyreden bir döneminin olduğuna dair kanıtlar bulunmuştur [17]. Kısacası BAG ve BGT diyabet henüz gelişmeden meydana gelen ara bir metabolik safhadır [18]. Bu aşamaya diyabetin habercisi de denir.

2. Prediyabetin Prevalansı ve Önemi

Amerika' da yetişkin populasyonun toplamda yaklaşık %40'ında hiperglisemi ve %30' unda ise prediyabet durumlarından biri bulunmaktadır [19]. Türkiye'de ise 20 yaş üzeri toplumun %6.7'sinde BGT saptanmıştır [20]. DM gelişme riski BGT varlığında 5-8 kat artmakta ve bu hastaların % 30'unda 10 yıl içinde aşikâr DM gelişmesi söz konusudur [21]. 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 ilerde gelişebilecek kardiyovasküler hastalığa yönelik yapılan ilk çalışmalardan biridir [22]. Bu çalışmada yaşları 40-60 arasında değişen 18.403 kişi 7.5 yıl boyunca izlenmiş ve 50gr 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 [23] [24]. 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 [25]. 65 yaş üzerindeki üzerindeki 4515 deneğin 8 yıl süreyle izlendiği başka bir çalışmada ise yine normal glukoz toleransı olanlara göre BGT olanlarda kardiyovasküler ölüm riski daha yüksek saptanmıştır [26].

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 [27]. 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 ise 8 yılda %35.1 şeklindedir [27]. BAG'da karaciğerden glukoz salınımında bir artış ve erken insülin salgılanmasında bir bozukluk bulunmakta, BGT'de ise periferik insülin direnci ve sonrasında gelişen insülin salgılanmasında bir bozukluk bulunmaktadır [27]. Dolayısıyla BAG ve BGT patofizyolojileri birbirinden farklı durumlardır.

3. Prediyabetin Önlem ve Tedavisi

40-74 yaş arası yetişkinlerin yaklaşık %40'ında prediyabet görülmektedir [27]. 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 [28]. Bu yöntemlere ek olarak etkili ilaçlar da önerilmiştir [27].

Vücut kitle indeksi düzeyi ≥25 kg/ m² olan asemptomatik yetişkin bireylerde DM ve prediyabet açısından tarama kriteleri 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 (HDL) 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 [29]. Bu kriterlerin bulunmaması halinde prediyabet için 40 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.

C. DİYABETİK KARDİYOMİYOPATİ

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 [30]. Diyabetik kardiyomiyopatide diyastolik disfonksiyon, sistolik disfonksiyon ve miyokardiyal yapısal değişiklikler olmak üzere temelde üç klinikopatolojik tablo görülmektedir.

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 [31], [32].

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 [33]. 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 görülmüştür [33]. 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 [34]. Yine farklı birçok çalışmada denenmesine rağmen diyabetik hastalarda diyastolik disfonksiyon olduğu yapılan tüm çalışmalarda ortak olarak henüz gösterilememiştir [35].

2. 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 [36]. Başka birçok çalışmada da diyabetin kalp üzerindeki yapısal (ultrastrüktürel) değişiklikleri gösterilmiştir [37], [38]. 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 [39].

3. 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 [40], [41]. Diyabetik kardiyomiyopatideki kardiyak değişikliklerin açıklanmasında en çok kabul edilen mekanizma ise miyokardiyal fibrozis ve miyozit hipertrofisidir [39], [42], [43]. 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 mikroanjiopati ve hiyalin arteriosklerozistir. Bu da diyabete bağlı olan kapilerilerdeki değişikliklerin miyokardda hücre ölümüne, interstitiyel fibrozise ve sonuçta da diyabetik kardiyomiyopatiye sebep olabileceğini düşündürmektedir [44], [45]. Ayrıca diyabete bağlı otonomik disfonksiyonun anormal kardiyak fonksiyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Otonomik disfonksiyonun anormal kardiyak fonksiyon ile iişkisini 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 [46]. Son olarak insülin direncinin diyabetik bir kalpte yapısal değişikliklerle bağlantılı olabileceği ilk aşamada düşünülse de bu değişikliklerin bağımsız bir belirleyicisi olmayabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [47], [48].

4. Diyabetik Kardiyomiyopatinin Aşamaları

Diyabetik kardiyomiyopati başlıca 2 ana bölümden oluşur. Birinci aşama kısa dönemde oluşan metabolik değisikliklere fizyolojik cevaptır. Oysa ikinci aşamada ise uzun dönemde onarım için kapatisesi çok sınırlı olan miyokardda 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 kardiyomiyopatiin 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. Endotelyal 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 aşamadadır. 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.

D. KARDİYAK FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

1. Kardiyak Döngü Fizyolojisi

Her bir kalp atımı birbiri ardı sıra gelen üç fazdan ibaret bir döngü sonucu oluşur [49,50] Kalp döngüsünü oluşturan bu fazlar kontraksiyon fazı, relaksasyon fazı ve doluş fazı şeklinde sıralanabilir. 1.faz sistole 2. ve 3. Fazlar ise diyastole aittir (tablo 1).

Tablo 2.1. Kalp döngüsünün fazları

KONTRAKSİYON (kasılma)
1- İzometrik kasılma
2- Maximal ejeksiyon
RELAKSASYON (gevşeme)
3- Sistolik relaksasyon
4- İzometrik relaksasyon
DOLUŞ
5- Hızlı doluş
6- Yavaş doluş
7- Atriyal sistol

a. Sistolik Faz

Sistolik faz kalpte kanın perifere atılması ile ilgili kısımdır. İki aşaması mevcuttur.

1.Ejeksiyon öncesi fazı: İzometrik kasılma zamanı (İVKZ) olup atriyoventriküler kapakların kapanması veya birinci kalp sesinin başlaması ile başlar. Aort ve pulmoner kapakların açılmasına kadar geçen süre içinde volüm değişmez basınçta artma olur.

2.Ejeksiyon fazı: Semilunar kapakların açılması ile başlar. Sistolik pike kadar olan bölüm erken ejeksiyonu, pikten sonraki kısım ise geç ejeksiyon bölümünü gösterir. Erken bölümde ani basınç artışıyla kanın aorta atılması ventrikül volümünde hızlı azalma yapar. Geç bölümde basıncın azalmasıyla birlikte volüm azalması da vardır. Bu safha aynı zamanda ventrikül gevşemesi ile diyastolik fazın başladığı safhadır. Semilunar kapakların kapanması ile sonlanır [51].

b. Diyastolik Faz

Bu dönem gevşeme (relaksasyon) ve esneme (kompliyans) kısımlarının etkilendiği, kanın ventriküllere doluş fazıdır.

b.1. Gevşeme ve gevşeme ölçütleri

Kasılabilir elementlerin çözülmesi, miyofibrillerin kontraksiyon öncesi uzunluğa dönmesi Na-K ve Ca pompalarının çalışmasını gerektiren enerjiye bağımlı aktif bir olaydır. İlk gevşeme sistolün ortasında başlaması nedeiyle sistolik gevşeme adını alır. Diyastolik doluşun 1/3'lük süresince devam eder. İzovolümik gevşeme zamanı (IVGZ), aort kapağının kapanmasından mitral kapağın açılmasına kadar geçen zaman ve mitral kapağın açılması ile başlayan hızlı doluş zamanı ile devam eder [51].

b.1a-Dp/dt: Birim zamandaki basınç azalmasını verir. Sol ventrikül basınç trasesi ile birlikte kaydı gerekir. Aort kapağın kapanması halinde ise – dP/dt pik değerindedir. Miyokard iskemisinde olduğu gibi gevşemenin uzaması halinde gevşeme hızındaki azalmadan dolayı negatif değer azalır, sempatomimetik uyarılar da gevşeme hızının artmasına bağlı olarak artar. Ancak -dP/dt'nin maksimal değeri relaksasyon içerisinde bir noktaya ait olup gevşeme esnasındaki bütün olayları yansıtmaz. Aort ve sol ventrikül sistolik basıncından etkilenmesi en önemli dezavantajıdır. Aort ve

sol ventrikül sistolik basıncı arttığında -dP/dt gevşeme etkilerinden bağımsız olarak artar. Bu nedenle bağımsız parametrelerin arayışına geçilmiştir [52].

b.1b-İzovolümetrik Gevşeme Zamanı: PW Doppler ile tayin edilir. Sol ventrikül volümü sabit kalmak kaydı aort kapağın kapanmasından mitral kapağın açılmasına kadar geçen süredir. Aort kapağın kapanması ve mitral kapağın açılması üzerine etkili bütün faktörlerden etkilenir [53]. Sol ventrikül basıncındaki azalma etken faktörlerden en önemlisidir. Düşük aort diyastolik basıncı veya yüksek sol artiyum basıncı gevşeme hızından bağımsız olarak bu süreyi etkileyerek kısaltırlar.

b.1c-Gevşeme zaman sabiti(Tau sabiti): İlk defa Weiss ve arkadaşları tarafından geliştirilen formüle göre düzenlenen önemli bir diyastolik performans indeksidir [54].

b.2.Esneyebilirlik

Mitral kapak yoluyla geçen kanın sol ventrikülü doldurması tamamen pasif bir olay olup miyokart esneyebilme özelliğini teşkil eder. Starling kanununa göre kalp fizyolojik hudutlar içinde ne kadar çok gevşer ve esnerse okadar iyi kasılabilir ve o kadar atım hacmine sahip olur [55].

2. Kalbin Sistolik Fonksiyonunun Değerlendirilmesi

a.M-mod Ekokardiyografi

Sol ventrikülün M-mod kayıtları parasternal uzun eksen görüntülerinden elde edilir. Bu ölçümler için ultrason ışınının interventriküler septum ve sol ventrikül arka duvarına dik olması gerekmektedir. Diyastolik çap sol ventrikülün septum ve posteriyor duvarının endokardı arasındaki en geniş uzaklığı, sistolik çap ise aynı bölgenin ölçülebilen en kısa uzaklığıdır. Basit olarak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun hesaplanması diyastol ve sistol sonu çaplarının karesinin farkının diyastol sonu çapının karesinin oranıdır [56]. Ölçümler sol ventrikül geometrisi nedeniyle ventrikülün tamamını yansıtmayabilir. Bu pozisyonda değerlendirilen sol ventrikül fonksiyonu yalnızca izlenen düzlemdeki fonksiyonudur ve bölgesel duvar hareket bozukluğu varsa, hatalı ölçümlere yol açabilir. Yanlış yorumlara neden olabilecek bir başka faktör ise kalp kasılmalarının eş zamanlı olmadığı sol dal bloğu gibi durumlardır.

b.İki Boyutlu Ekokardiyografi

İki boyutlu muayene ile kalbi değişik düzlemlerde görüntülemek mümkün olduğu için sol ventrikül sistolik fonksiyonunun hesaplanmasında daha doğru ve güvenilir sonuçlar alınabilir. M-mod ekokardiyografiye göre belirgin üstünlüğü vardır [57]. Klasik yöntemi Simpson geliştirmiştir. Buna göre sol ventrikül bir çok düzlemde kesitlenerek ortaya çıkan dilimlerin alanları toplanır ve bundan sol ventrikül hacmi hesaplanır. Sol ventrikül hacmini hesaplamak için Simpson yöntemi üzerinde değişiklikler yapılarak birçok yöntem geliştirilmiştir. Bunlar içerisinde en iyi apeks hacmini elipsoit varsayarak yapılmış olan düzenlemedir (modifiye Simpson modeli) [58]. Aynı zamanda en yaygın kullanılan modeldir. İki boyutlu ekokardiyografiyle apikal 4 boşluk görüntüleri alınır, sol ventrikül sistol ve diyastol sonu hacimleri endokard sınırları dikkatli bir şekilde çizilerek, sol ventrikül sistol, diyastol sonu volümleri ve ejeksiyon fraksiyonu otomatik olarak hesaplanır. Bu ölçüm yöntemindeki temel sorun sol ventrikül endokard sınırlarını doğru olarak çizebilmek için gereken yüksek çözünürlüklü görüntülerin elde edilmesidir. Dolayısıyla ekojenitesi kötü hastalarda hatalı sonuçlar çıkabilmektedir.

3. Kalbin Diyastolik Fonksiyonunun Değerlendirilmesi

Araştırmacılar klinisyenler uzun zaman kalp yetersizliği bulgularının izahı için sistolik fonksiyonlar üzerinde yoğunlaşmışlardır. Ancak son 20 yılda diyastolik fonksiyonlar sistolik fonksiyonlardan ayrı olarak ele alınıp incelendiğinde kalp yetersizliğinde ilk ve temel bozukluğun diyastolik fonksiyonlardan kaynaklandığı görüldü. Konjestif kalp yetersizliği bulgu ve belirtileriyle gelen hastaların önemli bir kısmında esas olarak diyastolik fonksiyon bozukluğu bulunduğu açıkça bilinmektedir. Sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu sol ventrikülün normaldeki gibi düşük basınçla dolamaması ve bunu kompanse etmek için sol atriyum basıncının artması demektir [59]. Aktif enerji kullanımını gerektiren gevşeme, ventriküler kompliyans, miyokart gerginliği, atriyal kontraksiyon, perikardiyal sınırlama ve kalp hızı direkt veya indirekt olarak diyastolik fonksiyonu belirler[60]. Diyastolik fonksiyon bozukluğunun tanısında invaziv yöntemler ve ekokardiyografi (M-mod, Doppler, doku Dopler inceleme), MR inceleme, radyonüklid ventrikülografi gibi girişimsel olmayan yöntemler kullanılmaktadır[61]. Halen sol ventrikül diyastolik fonksiyonunu değerlendirmede en sık kullanılan ve en geçerli

yöntem transmitral akımın Doppler ekokardiyografi ile incelenmesidir[62,63]. Tablo 2'de normal diyastolik fonksiyon ve diyastolik fonksiyon bozukluğunun evrelerine göre ekokardiyografik bulguları verilmiştir.

Tablo 2.2. Diyastolik fonksiyon bozukluğunun evrelerine göre ekokardiyografik bulguları

	E/A	DZ (ms)	İVGZ (ms)	Ea (cm/s)
Normal	>1	<220	<100	>8
Uzamış gevşeme paterni	<1	>220	>100	<8
Psödonormalizasyon	>1	<220	<100	<8
Restriksiyon	>2	<140	<60	<8

E: Mitral akım erken doluş dalgası, A: Mitral akım geç doluş dalgası, DZ: Deselerasyon zamanı, İVGZ: İzovolümetriik gevşeme zamanı

a.Normal Patern

Genç ve sağlıklı kişilerde görülen normal paternde E/A oranı >1, deselerasyon zamanı (DZ) 200±40 ms olarak verilmiştir. Yapılan çalışmalar mitral akım paterninin yaştan etkilendiğini göstermektedir. Normal değerler 50 yaş üstü ve altı diye ayrılabilir. Yaş ilerledikçe genelde 50 yaş altındaki sağlılıklarda görülen bu değerlerde E/A oranı >1, DZ>150ms, ort.(200±40 ms) olan değerlerde değişiklik gözlenir, E/A oranı küçülmeye başlar <1,DZ verilen normal değerin üzerine çıkar.

b.Uzamış Gevşeme Paterni

E/A oranı 1'den küçük, E akım hızında azalma, A akım hızında artma DZ ve IVGZ de uzama ile belirlenir. Gevşeme hızındaki yavaşlama sol atriyum ve ventrikül arasındaki erken diyastolik basınç farkını azalttığından erken doluş hızında düşme ile uzamış gevşeme paterni oluşur. E akım hızında düşme, A akım hızında yükselme ile tamamlanır. Bu yükselme atriyum katkısının arttığını gösterir. Sol ventrikül iskemisi, hipertrofisi ve artan yaşla birlikte gözlenir. Kalp katateri ile yapılan eş zamanlı çalışmalarda sol ventrikül diyastol sonu basıncı normal değerlerde bulunmuştur.

c.Yalancı Normal Patern

İkinci ile 4. ve 5. patern arasındaki geçişi gösterir. Gevşemedeki uzamaya esneyebilirlikteki azalmanın da ilavesiyle doluş basıncının, normalin üst sınırını

aşmaya başladığı safhadir. Normal PW Doppler mitral akım örneğini taklit ettiğinden bu paternin mutlak paternden ayırt edilmesi gerekmektedir.

d.Restriktif Patern

Gevşeme ve esneyebilme özelliğinin kaybolduğu bu safhada duvar katılığı ön plandadır. Sol ventrikül doluş basıncındaki artma, yüksek sol atriyum basıncıyla kendini gösterir. Mitral kapağın açılmasıyla birlikte hızlı ve kısa süreli erken diyastolik doluş ile 1 m/sn'lik yüksek E akım hızı ve <150ms'lik DZ şekli oluşur. Hastalığın ilerlemesine paralellik gösteren DZ'deki kısalma ile sol ventrikül doluş basıncı arasında ters orantı mevcuttur. Atriyumun katkısı, yükselen sol ventrikül diyastol sonu basınç nedeniyle azalmıştır. E/A oranı >2 olur[64,65].

e.İleri Restriktif Patern

Yüksek sol atriyum basıncı, ventrikül ile arasında yüksek gradyent oluşturur. İleri derecede düşük esneyebilirlikle hızlı ve kısa süreli doluş sağlanır. Sol ventrikül diyastol sonu basıncı yükselir. Sol ventrikül basıncının sol atriyum basıncını aşması nedeniyle A akım örneği yanıt yok denecek kadar az olduğu gibi diyastolik mitral regürjitasyon ve atriyal kontraksiyon sırasında kanın artan ardyük nedeniyle pulmoner vene (PV) dönüşü ile görülen yüksek PV A dalgasının da kaybı söz konusudur. Kaybın nedeni bu ileri safhada atriyum fibrozuna bağlı atriyum sistolik yetersizliğinin varlığı gösterilmiştir[66]. Bu patern sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı olmaksızın kötü prognozun işaretidir[67]. Fonksiyonel kapasite IV (NYHA) ile uyumlu olup atriyal sistolik yetersizlik vardır. Ayrıca sağlıklı genç bireylerde görülebilen hızlı gevşeme, hızlı emme ile seyreden ve yüksek sol ventrikül doluş basınçlı restriktif paterni taklit eden normal örneklere rastlanabilir. Sol ventrikül doluş basıncını tayin açısından bu iki benzer paternin kesin ayırt edilmesi takip ve tedavi açısından önemlidir.

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için hastanemiz Etik Kurul'u onayına başvuruldu. 31.05.16 tarihli 488 sayılı karara göre çalışma etik açıdan uygun bulundu. Hasta grubu 01.01.2015-30.04.2016 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Poliklinikleri ve Diyabet Poliklinikleri'ne başvurmuş prediyabet olan hastalardan seçildi. Hastaların arşivde var olan dosyalarındaki kayıtlı bilgilerden yararlanıldı. Kontrol grubu ise 01.01.2015-30.04.2016 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniği'ne başvurmuş prediyabeti olmayan sağlıklı kişilerden seçildi. Yine bu kişilerin de arşivde var olan dosyalarındaki kayıtlı bilgilerden yararlanıldı. 43 prediyabet ve 42 kontrol grubu olmak üzere toplamda 85 hasta çalışmaya alındı.

A. HASTALARIN ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ

Çalışmaya 35-75 yaş arası, prediyabet olan hastalar alındı. Kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonunu bozabilecek hastalıkları olan kişiler çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların yaş, boy, kilo, bel çevresi, gibi fiziksel özelliklerinin yanı sıra, sağ-sol brakial arter tansiyonları, AKŞ, TKŞ, 75gr OGTT' ye göre 2. saat kan şekeri, insülin, hgbA1c, üre, kreatinin, AST, ALT, LDL, HDL, trigliserid, sodyum, potasyum gibi kan tetkik sonuçları, sistemde var olan bilgilerden ve hastaların daha önce oluşturulmuş olan dosyalarından edinildi. Mevcut dosyalardaki, sigara kullanımı, ilaç kullanımı gibi bilgiler de kayıt altına alındı. Her hastanın EKG'sine ulaşılamasa da, dosyalara kayıt edilmiş EKG yorumlarından yararlanıldı. Bunun yanı sıra hastalara herhangi bir sebeple yapılmış olan ekokardiyografi raporunda mevcut

E, E', A, A', LVDD, LVSD, IVS, DZ, IVGZ, LA, RA verileri kullanıldı. Diyastolik disfonksiyon açısından hastalara daha önce yapılmış olan ekokardiyografi raporundaki aşağıdaki parametrelerden yararlanıldı;

1.E dalgası pik hızı(m/sn):Erken diyastolde pik transmitral dolum hızı.

2.A dalgası pik hızı(m/sn):Geç diyastolde pik transmitral atriyal dolum hızı.

3.E/A oranı.

4.IVGZ: İzovolümetrik gevşeme zamanı

5.DZ: Deselerasyon zamanı

B. HASTALARIN DIŞLANMA KRİTERLERİ

- Kronik böbrek hastalığı (kreatinin>1,4 mg/dl).
- 35-75 yaş aralığında bulunmamak
- Konjestif kalp yetmezliği bulunması (EF<50)
- Kronik karaciğer yetersizliği olması
- Hipertansiyon tanısı olup, normotansiyon sağlanamamış olması (>140/90 mmHg)
- İskemik kalp hastalığı öyküsü olması.
- Non iskemik dilate kardiyomiyopatisi bulunması.
- Kalp kapak hastalığı.
- Hipertrofik kardiyomiyopati olması
- Aritmi
- Aşikar diyabet
- Aşikar hipotiroidi
- Aşikar hipertiroidi
- Gebe olmak

C. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler 'The Statistical Package for Social Sciences' SPSS 17.0 (SPSS, Chicago, Illinois) versiyonu ile yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (normal dağılma uyuyorsa) ve medyan (interquartile range) (normal dağılıma uymuyorsa) ve kategorik değişkenler yüzde olarak verildi. Gruplar arası kategorik değişkenleri karşılaştırmak amacıyla ki-kare (χ^2) testi kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılım analizi Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Gruplar arası sürekli değişkenler normal dağılıma uygunluğuna göre Student-t testi veya Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. SH için bağımsız öngördürücüleri saptamak için çok değişkenli regresyon analizi uygulandı. $P<0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

.

IV. BULGULAR

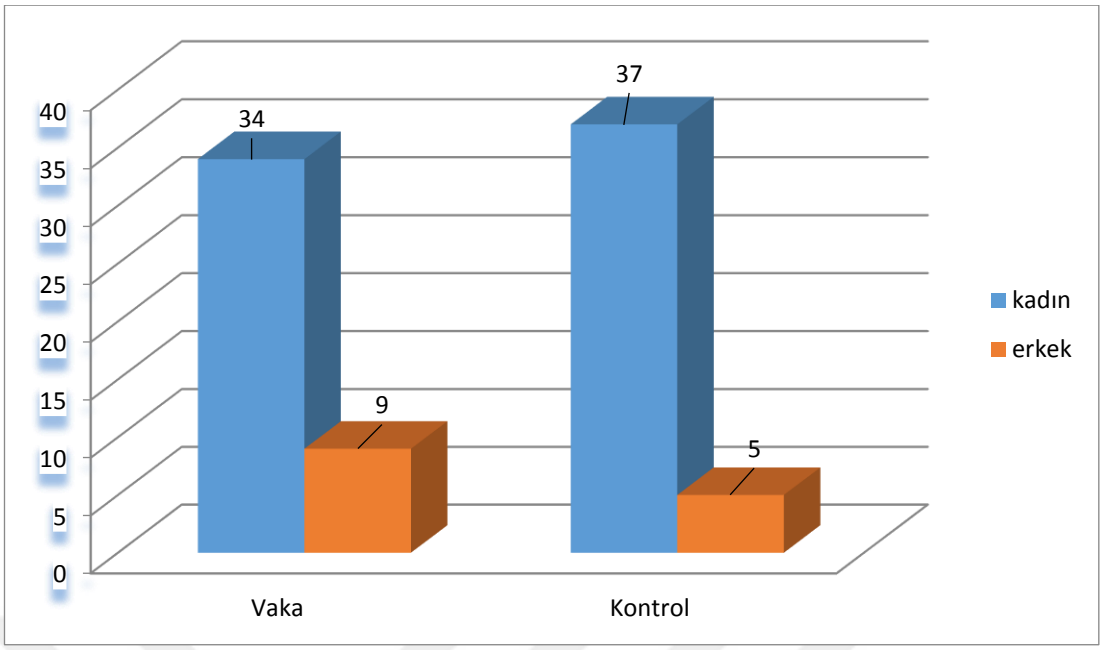
A. ÇALIŞMA GRUPLARININ DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya 85 kişi dahil edilmiş olup, bunların 43 tanesi prediyabet, 42 tanesi kontrol grubuna aittir. Vaka grubunda yaş ortalaması 50,3±8,0 iken kontrol grubunda 47,8±8,4 saptandı.Vaka grubunda kadın hastaların oranı %77,3 erkek hastaların oranı %22,7 , kontrol grubunda ise kadınların oranı %86 erkeklerin oranı %14 olarak saptandı. Diğer demografik özellikler açısından da gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Vaka ve kontrol grubunun diğer demografik özellikleri tablo-3 de verilmiştir.

Tablo 4.1. Vaka ve kontrol grubunun demografik özellikleri

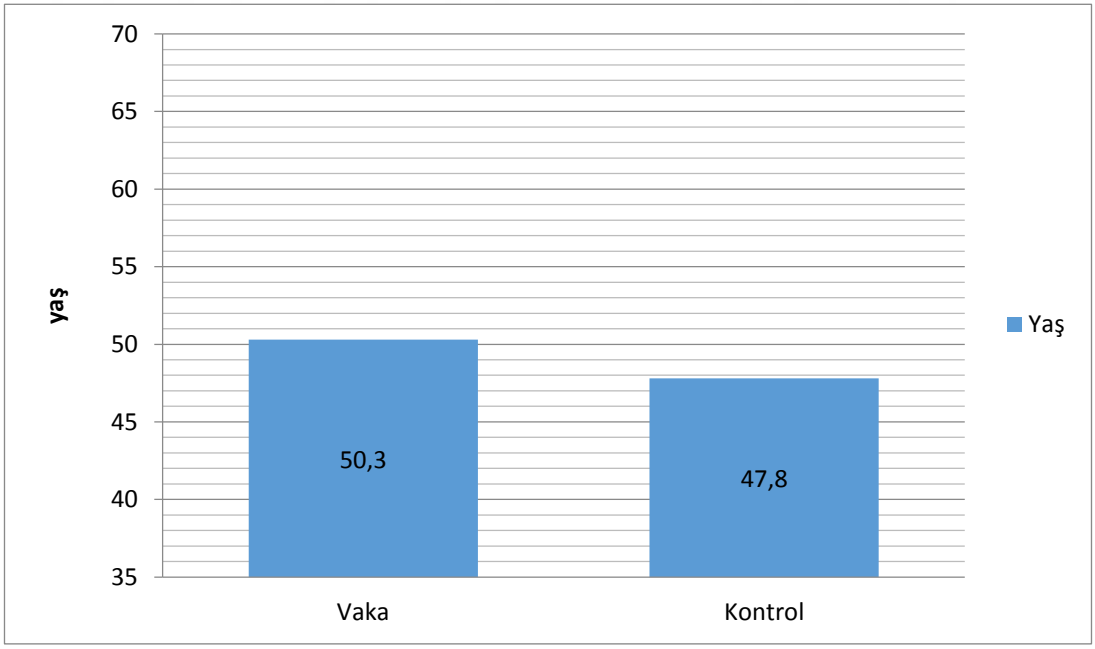
Değişkenler	KONTROL (n= 42)	PREDİYABET (n=43)	p
Erkek cinsiyet	5 (%14,0)	9 (%22,7)	0,143
Kadın cinsiyet	37 (%86,0)	34 (%77,3)	0,291
Hipertansiyon(mm/Hg)	7 (%16,3)	13 (%29,5)	0,141
Sigara(kişi)	10 (%23,3)	5 (%11,4)	0,142
Yaş(yıl)	47,8 (±8,4)	50,3 (±8,0)	0,161
Kilo(kg)	72,4 (±14,0)	77,1 (±9,7)	0,071
Boy(cm)	162,0 (±7,8)	160,5 (±9,6)	0,438
Bel çevresi(cm)	90,0 (±13,7)	94,2 (±13,2)	0,150
VKİ(kg/m2)	27,1 (±4,9)	28,7 (±3,5)	0,08

VKİ:vücut kitle indeksi



Şekil 4.1. Vaka ve kontrol grubuna ait cinsiyet dağılımını gösteren grafik

Grupların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklilik görülmemektedir (p>0.05).



Şekil 4.2. Vaka ve kontrol grubuna ait yaş ortalamasını gösteren grafik

Grupların yaş ortalamaları arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir (p>0.05).

B. ÇALIŞMA GRUPLARINA AİT EKOKARDİYOGRAFİK PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Prediyabet grubunda E değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.001$) olarak daha düşüktü.

Prediyabet grubunda E' değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.001$) olarak daha düşüktü.

Prediyabet grubunda A' değeri kontrol grubundan anlamlı olarak ($p<0.001$) daha yüksek saptandı.

Prediyabet grubunda DZ değeri kontrol grubundan anlamlı olarak ($p<0.05$) daha yüksek saptandı.

Prediyabet grubunda IVGZ kontrol grubuna göre anlamlı olarak ($p<0.05$) daha yüksek saptandı.

Prediyabet grubunda IVS değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak (p:0.001) daha yüksek saptandı.

Prediyabet ve kontrol grupları arasında EF değerleri anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0.05$).

Prediyabet olanlarda diyastolik disfoksiyon kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha fazla saptandı. (31 (%72,1) vs 8 (%19), $p<0,001$).(tablo 4)

Tablo 4.2. Ekokardiyografik parametrelerin gruplara göre değerlendirilmesi

Değişkenler	KONTROL (n= 42)	PREDİYABET (n=43)	p
EF (%)	63,6 (±2,9)	63,7 (±4,8)	0,859
E(m/sn)	0,86 (±0,19)	0,73 (±0,17)	**0,002**
A(m/sn)	0,70 (±0,21)	0,78 (±0,19)	0,083
E'	1,0 (±0,3)	0,8 (±0,19)	**<0,001**
A'	0,8 (±0,2)	1,2 (±0,4)	**<0,001**
DZ(ms)	190,6 (±39,0)	220,5 (±59,5)	**0,012**
IVGZ(ms)	88,9 (±17,0)	101,9 (±32,3)	**0,026**
LVDD (cm)	4,82 (±0,5)	4,76 (±0,6)	0,780
LVSD (cm)	3,0 (±0,6)	3,2 (±0,7)	0,229
IVS (cm)	0,89 (±0,08)	0,97 (±0,10)	**0,001**
LA (mm)	29 (±4)	31 (±5)	0,245
RA (mm)	26 (±3)	27 (±4)	0,425
DD(kişi sayısı)	8 (%19,0)	31 (%72,1)	**<0.001**

EF:ejeksiyon fraksiyonu,E:mitral akım erken diyastolik doluş dalgası,A:mitral akım geç diyastolik doluş dalgası,E':mitral anulus erken doluş dalgası,A':mitral anulus geç doluş dalgası,DZ:deselerasyon zamanı,IVGZ:izovolümetrik gevşeme zamanı,LVDD:sol ventrikül diyastol sonu çapı,LVSD:sol ventrikül sistol sonu çapı,IVS:interventriküler septum kalınlığı,LA:sol atriyum çapı,RA:sağ atriyum çapı,DD:diyastolik disfonksiyon.Veriler ortalama ± standart sapma olarak tanımlandı.

C. ÇALIŞMA GRUPLARINA AİT LABARATUVAR PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Tablo 4.3. Labaratuvar parametrelerinin gruplara göre analizi

Değişkenler	KONTROL (n= 42)	PREDİYABET (n=43)	p
AKŞ(mg/dL)	87,7 (±8)	105,8 (±9,7)	**<0,001**
TKŞ(mg/dL)	99,0 (±15,6)	126,4 (±24,9)	**<0,001**
HbA1c(%)	5,2 (±0,3)	5,5 (±0,4)	**0,001**
İnsülin(µU/mL)	11,8 (±6,4)	16,6 (±8,1)	**0,032**
LDL(mg/dL)	119,2 (±29)	119,6 (±30,1)	0,952
HDL(mg/dL)	55,7 (±13,9)	45,2 (±15,6)	**<0,001**
TG(mg/dL)	93,6 (±32,3)	150,1 (±70,4)	**<0,001**
AST(U/L)	20,7 (±10,2)	18,7 (±7,3)	0,288
ALT(U/L)	21,6 (±13,9)	22,1 (±14,0)	0,866
Sodyum(mmol/L)	140,9 (±2,1)	140,0 (±2,9)	0,997
Potasyum(mmol/L)	4,3 (±0,4)	4,4 (±0,3)	0,660
Üre(mg/dL)	26,5 (±8)	25,3 (±7,9)	0,475
Kreatinin(mg/dL)	0,7 (±0,1)	0,7 (±0,1)	0,905

AKŞ:açlık kan şekeri,TKŞ:tokluk kan şekeri,HbA1c:glikolize hemoglobin,LDL:düşük dansiteli lipoprotein.HDL:yüksek dansiteli lipoprotein,TG:trigliserid,AST:aspartat aminotransferaz,ALT:alanin aminotransferaz

Prediyabet grubunda AKŞ değeri kontrol grubundan anlamlı($p<0.001$) olarak daha yüksekti.

Prediyabet grubunda TKŞ değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.001$) olarak daha yüksekti.

Prediyabet grubunda HgbA1c değeri kontrol grubundan anlamlı (p:0.001) olarak daha yüksekti.

Prediyabet grubunda insülin değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti.

Prediyabet grubuna TG değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.001$) olarak daha yüksekti.

Kontrol grubunda HDL değeri prediyabet grubundan anlamlı ($p<0.001$) olarak daha yüsekti.

V. TARTIŞMA

DM vücutta insülin eksikliği ya da insülin direncine bağlı gelişebilen,birden çok etiyolojiye bağlı , mikro ve makrovasküler komplikasyonlar ile seyredebilen bir hastalıktır.[1] DM'nin kalbin diyastolik ve sistolik fonksiyonları üzerine olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir.[4] Diyastolik disfonksiyona sebep olabilecek başka risk faktörü taşımayan 46 diyabetik hastanın incelendiği bir çalışmada hastaların %60'ında diyastolik disfonksiyon olduğu gösterilmiştir.[33] Prediyabet; akş ,tkş ve hgba1c değerinde diyabet tanı ölçütlerinin karşılanmadığı ancak bozulmuş yanıtlarla tanımlanmış diyabete aday durumu ifade eder.Prediyabetlilerde kardiyovasküler hastalık görülme ve kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölüm riskinin artmış olduğu yapılan pek çok çalışma ile kanıtlanmıştır.[22,23,24,25] Mizushipe ve ark.yaptıkları çalışmada[68] bir grup hastayı normoglisemik evreden itibaren diyabet gelişimine dek izlemişler ve diyastolik parametrelerde bozulmanın prediyabetik evrede ortaya çıktığını ;kardiyak histopatolojik bozulmanın diyabet gelişim süreci ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Diyastolik disfonksiyon ve disglisemi ilişkisi altında yatan mekanizma Rubler ve ark. tarafından ''Kardiyak Miyopati'' başlığı altında ortaya atılmıştır ve bu konu hakkında yapılan araştırmalar hala ilgi görmektedir. [69] Bu mekanizmaların bir kısmı şöyle açıklanabilir: fibrozis ve ileri glikolizasyon son ürünlerinin miyokardda birikmesi, kardiyomiyositlerde görülen lipotoksisite ve hücresel apoptozis, endoteliyal disfonksiyon, kronik adrenerjik stimülasyonu da içeren insülinin miyokardium ve miyokardium vaskülarizasyonuna olan direk etkileri. [70.71] Diğer önemli mekanizmalar ise insülin direnci varlığı [72,73], aşırı visseral yağ dokusu

olması[74,75], dolaşımda bulunan dipeptidil peptidaz-4[76,77] ve yağ asidi bağlayıcı protein-4 varlığı[78] olarak gösterilebilir. Norton ve ark. da yaptıkları çalışmada diyabette, miyokardda biriken ileri glikolizasyon son ürünlerinin SV relaksasyon fonksiyonunda bozulmaya yol açtığını göstermiş; bunun yanı sıra prediyabette de diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak bu glikolizasyonun gerçekleştiğini saptamışlardır. [79.80]

Biz de bu çalışmada prediyabetin sol ventrikül diyastolik fonksiyon parametrelerinde bozulmaya yol açabileceğini sağlıklı kişilerin ekokardiyografi bulguları ile karşılaştırarak göstermek istedik. Çalışmamızda ekokardiyografik inceleme sonuçlarına göre gruplar arasında EF değeri açısından fark saptanmazken, prediyabet olanlarda daha düşük E, E' değerleri ve daha yüksek A', IVGZ, DZ, IVS değerleri saptandı . Prediyabet olanlarda DD varlığı istatiksel açıdan önemli düzeyde daha fazlaydı .

Akçay ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada [81] normotansif prediyabet hastaları kontrol grubu ile karşılaştırılmış ; EF değerinde her iki grup arasında anlamlı fark gözlenmezken, A, IVGZ ve DZ değerleri prediyabetlilerde daha yüksek saptanmış, E dalgası ve E/A oranı prediyabetlilerde daha düşük saptanmış.Tüm sonuçlara bakıldığında prediyabetlilerde diyastolik disfonksiyonun daha sık görüldüğü saptanmış. Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer olarak, prediyabeti olan bireylerde daha düşük E değeri saptanırken; IVGZ ve DZ değerleri prediyabeti olan kişilerde daha yüksek saptandı.Yine bu çalışmaya benzer şekilde bizim çalışmamızda da prediyabeti olan hastalarda diyastolik disfonksiyon tatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek oranda saptanırken, EF değerinde gruplar arasında fark saptanmadı.

Mildwidsky ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada [82] orta yaş erişkinlerde bozulmuş açlık gukozu ve sol ventrikül diyastolik disfonksiyon ilişkisi incelenmiş; çalışmanın sonucunda bozulmuş açlık glukozu olan grupta normoglisemik olan gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek oranda sol ventrikül diyastolik disfkonksiyonu olduğu görülmüş. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde prediyabet olan grupta daha yüksek oranda diyastolik disfonksiyon saptandı.

Sliem ve Nasr'ın yaptığı bir çalışmada [83] predibayetik hastalar ve sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu karşılaştırılmış. Prediyabetik olan grup kendi arasında insülin direnci olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrılmış. İnsülin direnci olmayan prediyabetik hastalar ve kontrol gurubu arasında, sol ventrikül diyastolik fonksiyon parametreleri (IVGZ VE E/A oranı) açısından anlamlı fark saptanmazken, insülin direnci olan prediyabetik grup ve kontrol grubu arasında IVGZ ve E/A oranı anlamlı derece farklı saptanmış ve insülin direnci olan grupta sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun kontrol grubuna göre daha sık olduğu saptanmış. Biz çalışmamızda insülin direnci açısından hastaları gruplamadık. Prediyabeti olan grup ve kontrol grubu arasında ise prediyabetlilerde diyastolik disfonksiyonun daha sık olduğunu saptadık.

Aslan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada [84] prediyabetik hastalarda aort sertiği ve sol ventrikül fonksiyonları araştırılmış. Çalışmada gruplar arasında LVDD, LVSD, EF ve IVS değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamış. Fakat IVRT ve DT değerleri prediyabetik hastalarda kontrol grubuna nazaran daha yüksek saptanırken, E dalga değeri prediyabetik grupta daha düşük saptanmış.Bizim çalışmamızda da benzer şekilde prediyabetik grupta E dalga değeri daha düşük, IVGZ ve DZ daha uzun saptanırken, Aslan ve ark .çalışmasının tam tersine IVS değeri prediyabetik hastalarda daha uzun saptanmıştır.

Stahrenberg ve ark. yaptığı bir çalışmada [85] bizim çalışmamıza benzer şekilde kontrol, prediyabet ve DM grupları arasında EF açısından fark saptanmazken, diyastolik disfonksiyon prevalans ve şiddetinin gruplar arasında sırasıyla giderek arttığı tespit edilmiştir.

Skali ve arkadaşları yaptıkları çalışmada [86] LVDD ve LVSD değerlerinin DM ve prediyabet grubunda , kontrol grubuna göre daha küçük olduğu saptanırken, bizim çalışmamızda prediyabet ve kontrol grubu arasında LVDD ve LVSD değerleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır.EF açısından bizim çalışmamızda da olduğu gibi gruplar arasında anlamlı fark saptanmazken, sol ventrikül diyastolik fonksiyon parametrelerinin disglisemik gruplarda yani DM ve prediyabet gruplarında kontrol grubuna nazaran daha kötü olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda bazı kısıtlamalar da mevcuttu. Çalışmaya dahil edilen hasta ve sağlıklı insanlarda koroner arter hastalığı olmadığı yalnızca medikal kayıtlarına ve ekokardiyografi raporlarına bakılarak anlaşıldı. Bu kişilerin elimizde koroner arter hastalığı olmadığına dair yapılmış bir koroner anjiyografi raporu, miyokard perfüzyon sintigrafisi ya da bilgisayarlı tomografi anyiyografi raporu yoktu. Az sayıda hasta ile yapılan çalışmamızın sonuçlarının, yapılacak çok merkezli ve daha fazla sayıda hasta içeren yeni çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

VI. SONUÇ

1. Çalışmamızda prediyabet olan hastalarda kalbin diyastolik fonksiyonlarının bozulduğu saptanmıştır.

2. Kalbin sistolik fonksiyonunun göstergesi olarak kullanılan ejeksiyon fraksiyonunun prediyabet ve kontrol grubunda anlamlı olarak farklılık göstermediği saptanmıştır

3. Prediyabeti olan hastalarda lipid profilinin bozulduğu, LDL değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu, HDL değerlerinin de anlamlı olarak daha düşük olduğu belirlenmiştir.

4. Prediyabetlilerde kontrol grubuna göre insülin değerleri daha yüksek bulunmuştur.

VII. 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] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2014; 37: 81-90.

[8] Cowie CC, Rust KF, Ford ESet al. Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the US population in 1988-1994 and 2005- 2006. Diabetes Care 2009;32(2): 287.

[9] Williams G, Pickup JC. Handbook of Diabetes, 3th edition. Blackwell Publishing Company 2004.

[10] American Diabetes Association. Diabetes Care 2016; 39 (Suppl 1): 13-22.

[11] Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2016.

[12] 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.

[13] 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.

[14] 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.

[15] 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.

[16] 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.

[17] "Foster, D.W. Diabetes Mellitus. Harrison‟s Principle of Internal Medicine. (14 bs., c. 2, s. 2060-2080). USA: McGraw-Hill Companies 1998."

[18] "Diagnosis and classification of diabetes mellitus.," *Diabetes care*, vol. 27 Suppl 1, pp. S5–S10, Jan. 2004.

[19] “Sherwin, S.R. Diabetes Mellitus. Cecil Textbook of Medicine (22 bs., s. 1425–1452) 2004.”

[20] 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.

[21] 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.

[22] 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.

[23] 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.

[24] K. Pyöräla, “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.

[25] 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. 73

[26] 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.

[27] 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.

[28] 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.

[29] 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.

[30] 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.

[31] 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.

[32] 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.

[33] 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.

[34] J. Posner, R. Ilya, K. Wanderman, and S. Weitzman, "Systolic time intervals in diabetes.," *Diabetologia*, vol. 24, no. 4, pp. 249–52, Apr. 1983.

[35] J. Salazar, A. Rivas, M. Rodriguez, J. Felipe, M. D. Garcia, and J. Bone, “Left ventricular function determined by Doppler echocardiography in adolescents

[36] 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.

[37] 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.

[38] 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.

[39] 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.

[40] 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.

[41] 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.

[42] 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.

[43] S. Zoneraich, “Small-vessel disease, coronary artery vasodilator reserve, and diabetic cardiomyopathy.,” *Chest*, vol. 94, no. 1, pp. 5–7, Jul. 1988.

[44] V. W. Fischer, H. B. Barner, and M. L. Leskiw, “Capillary basal laminar thichness in diabetic human myocardium.,” *Diabetes*, vol. 28, no. 8, pp. 713–9, Aug. 1979.

[45] 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.

[46] 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.

[47] 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.

[48] 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.

[49] Brutsaert DL, Rademakers FE, Sys SU. Triple control of relaxation: implications in cardiac disease. *Circulation* 1984; 69:190-6.

[50] Tezel T. Diyastolik Fonksiyonların Belirlenmesinde Temel Prensipler, Kardiyoloji Derlemeleri, İstanbul, A Ajans, 2000:13-29.

[51] Weiss JL, Frederiksen JW, Weisfeldt ML. Hemodynamic determinants of the time course of fall in canine left ventricularpressure. *JClin Invest* 1976; 58: 751.

[52] Boersma E, Mercado N, Poldermans D, et al. Acute myocardial infarction. *Lancet* 2003 ;361:847-58.

[53] Enar R. Akut Miyokard İnfarktüsü: Kanıtlar ve Tedavisi, Akut Miyokard İnfarktüsü Trombokardiyoloji, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2004: 629-785.

[54] Scalia GM, Greenberg NL, McCarthy PM,et al. Noninvasive assessment of the ventricular relaxation time constant (tau) in humans by Doppler echocardiography. *Circulation* 1997;95:151-5.

[55] Tezel T. Diyastolik Fonksiyonların Belirlenmesinde Temel Prensipler, Kardiyoloji Derlemeleri, İstanbul, A Ajans, 2000:13-29.

[56] Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, et al. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation*, 1978; 58:1072-83.

[57] Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, et al. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy. *Am J Cardiol*, 1976; 37:7-11.

[58] Schiller NB, Acquatella H, Ports TA, et al. Left ventricular volume from paired biplane two-dimensional echocardiography. *Circulation*, 1979; 60:547-55.

[59] Brutsaert DL, Sys SU, Gillebert TC. Diastolic failure: pathophysiology and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:318-25.

[60] DeMaria AN, Blanchard D. The hemodynamic basis of diastology. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1659-1662.

[61] Mandinov L, Eberli FR, Seiler C, et al. Diastolic heart failure. *Cardiovasc Res* 2000 ; 45:813-25.

[62] Dağdelen S, Eren N, Karabulut H ve ark. Sol ventrikül hipertrofisi ile diyastolik fonksiyonları arasındaki ilişkinin yeni ekokardiyografik yaklaşımlarla değerlendirilmesi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001; 29:173-180.

[63] Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:865-875.

[64] Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:8-18.

[65] Wijbenga AM, Mosterd A, Jarik D, et al. Potentials and limitations of the valsalva maneuver as a method of differentiating between normal and pseudonormal left ventricular filling patterns. *Am J Cardiol* 1999;84:76-81.

[66] Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Demonstration of restrictive ventricular physiology by Doppler echocardiography. *JAm Coll Cardiol* 1988; 11: 757-68.

[67] Rihal CS, Nishimura RA, Hatle LK, et al. Systolic and diastolic dysfunction in patients with clinical diagnosis of dilated cardiomyopathy: relation to symptoms and prognosis. *Circulation* 1994;90:2772-9.

[68] 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.

[69] Yancy CW, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am CollCardiol. 2013; 62(16):e147–239.

[70] Liu JE, Palmieri V, Roman MJ, et al. The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the Strong Heart Study. J Am Coll Cardiol. 2001;37(7):1943–9.

[71] Banerjee D, Biggs ML, Mercer L, et al. Insulin resistance and risk of incident heart failure: cardiovascular Health Study. Circ Heart Fail. 2013;6(3):364–70.

[72] Utsunomiya H, Yamamoto H, Kunita E, Hidaka T, Kihara Y. Insulin resistance and subclinical abnormalities of global and regional left ventricular function in patients with aortic valve sclerosis. Cardiovasc Diabetol. 2014;13:86.

[73] Dahiya R, Shultz SP, Dahiya A, et al. Relation of reduced preclinical left ventricular diastolic function and cardiac remodeling in overweight youth to insulin resistance and inflammation. Am J Cardiol. 2015;115(9):1222–8.

[74] Granér M, Nyman K, Siren R, et al. Ectopic fat depots and left ventricular function in nondiabetic men with nonalcoholic fatty liver disease. Circ Cardiovasc Imaging. 2015;8(1). doi:10.1161/CIRCIMAGING.114.001979

[75] Ichikawa R, Daimon M, Miyazaki T, et al. Influencing factors on cardiac structure and function beyond glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. Cardiovasc Diabetol. 2013;12:38.

[76] dos Santos L, Salles TA, Arruda-Junior DF, et al. Circulating dipeptidyl peptidase IV activity correlates with cardiac dysfunction in human and experimental heart failure. Circ Heart Fail. 2013;6(5):1029–38.

[77] Ravassa S, Barba J, Coma-Canella I, et al. The activity of circulating dipeptidyl peptidase-4 is associated with subclinical left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. Cardiovasc Diabetol. 2013;12:143.

[78] Fuseya T, Furuhashi M, Yuda S, et al. Elevation of circulating fatty acidbinding protein 4 is independently associated with left ventricular diastolic dysfunction in a general population. Cardiovasc Diabetol. 2014;13:126.

[79] 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.

[80] 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.

[81] Akçay M., Aslan AN., Kasapkara EA., Ayhan H., Durmaz T., Keleş T. et al.Assesment of the left ventricular function in normotensice prediabetics: a tissue Doppler echocardiography study.Arch Endocronol Metab.,2016 Aug;vol.60,no.4, pp.341-7.

[82] Milwidsky A., Maor E., Kivity S., Berkovitch A. et.al. Impaired fasting glucose and left ventricular diastolic dysfunction in middle-age adults: a retrospective cross-sectional analysis of 2971 subjects. Cardiovasc Prediabetol., 2015, 14:119.

[83] Sliem H., Nasr G. Left ventricular structure and function in prediabetic adults: Relationshipwith insulin resistance.J. Cardiovasc Dis. Res.V2(1), Jan-Mar 2011.

[84] Aslan AN, Ayhan H, Çiçek ÖF., Akçay M et al. Relationship between aortic stiffness and the left ventricular function in patients with prediabetes. Intern Med.2014;53(14):1477-84

[85] Stahrenberg R., Edelmann F., Mende M., Kocksamper A. et al. Association of glucose metabolism with diastolic function along the diabetic continuum. Diabetologia. 2014;53(7):1331-40.

[86] Skali H., Shah A., Gupta,Cheng S.,Clagett B., et al. Response to Letter Regarding Article, "Cardiac Structure and Function Across the Glycemic Spectrum in Elderly Men and Women Free of Prevalent Heart Disease: The Atherosclerosis Risk In the Community Study". Circ. Heart Fail.2015;8(5):1010.

VIII. ÖZGEÇMİŞ

Dr. Özlem MURATOĞLU

1988 ; Ankara doğumluyum

1994-2002 ; Ankara, Tevfik İleri İlköğretim Okulu'nda ilk ve orta okul öğrenimimi,

2002-2006 ; Ankara, Hacı Ömer Tarman Anadolu Lisesi'nde lise öğrenimimi tamamladım.

2006-2012 ; Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimimi aldım.

2012 ; Siirt Kurtalan Devlet Hastanesi'nde pratisyen hekim olarak görev yaptım.

2013- ; Halen S.B Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları asistanı olarak çalışmaktayım.