



T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**TİP 2 DİYABETİK HASTALARDA SERUMDA GELİŞMİŞ
GLİKASYON ÜRÜNLERİN ÇÖZÜNÜR RESEPTÖRÜ (sRAGE)
SEVİYESİYLE SOL VENTRİKÜL DİYASTOLİK
DİSFONKSİYONUN İLİŞKİSİ**

DR. ALİ HASAN TAHER

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2013

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TİP 2 DİYABETİK HASTALARDA SERUMDA GELİŞMİŞ
GLİKASYON ÜRÜNLERİN ÇÖZÜNÜR RESEPTÖRÜ (sRAGE)
SEVİYESİYLE SOL VENTRİKÜL DİYASTOLİK
DİSFONKSİYONUN İLİŞKİSİ

DR. ALİ HASAN TAHER

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI

PROF.DR. ENVER ATALAR

ANKARA

2013

TEŞEKKÜR

Tez çalışması boyunca danışmanlığımı yürüten, gerekli bilimsel zemini hazırlaması yanında tecrübeleri ve fikirleriyle bana bu konuda yol gösteren ve asistanlık boyunca eğitimimde katkısı olan, değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Enver ATALAR'a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca çalışmalarımın her aşamasında katkılarını esirgemeyen, her konuda bana destek olan başta Kardiyoloji Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Kudret AYTEMİR olmak üzere diğer bütün değerli hocalarıma,

Bana güzel bir çalışma ortamı sunan, her zaman yanımda hissettiğim asistan arkadaşlarıma, tüm anabilim dalı ve kateter laboratuvarı çalışanlarına,

Çalışmaya hasta alınmasında önemli katkıları olan Hacettepe Üniversitesi Endokrinoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Okan Bülent YILDIZ ve Dr. Kadriye AYDIN' a,

Hastaların kan değerlerini ELISA yöntemiyle çalışan Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr. Adem ÖZKAN' a,

Çalışmanın istatistiksel analizlerinin yapılmasında büyük yardımları olan istatistikçi Hakan ÇAKIR' a,

Eğitim hayatım boyunca her anımda kayıtsız şartsız yanımda olan, Aileme;manevi desteğini ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim Dr. Halime BAYRAKTAR' a sonsuz sevgi, minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Taher A.,Tip 2 Diyabetik Hastalarda Kanda Gelişmiş Glikasyon Ürünlerin Çözünür Reseptörü (sRAGE) Seviyesiyle Sol Ventrikül Diyastolik Disfonksiyonun İlişkisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Tezi, Ankara, 2013. Gelişmiş Glikasyon ürünleri (AGEs), ve bunların özel reseptörü (RAGE), diyabetik hastaların kardiyovasküler komplikasyonlarında rol aldığı bilinmektedir. Gelişmiş glikasyon ürünlerinin reseptörü, kanda özel çözünür formu bulunmaktadır (sRAGE), bu çözünür reseptör AGE'lere bağlanarak etkilerini nötralize etmek ve böylece kardiyovasküler komplikasyonlara karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı sol ventrikül (LV) sistolik disfonksiyonu olmayan 18-50 yaş arası tip 2 diyabetik tanısı olan hastaların ekokardiyografik olarak sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu ile serumda sRAGE düzeyinin karşılaştırılması, ve daha hiç bir komplikasyonu gelişmeden, tip 2 diyabetik hastalığın erken döneminde kardiyak açıdan sRAGE'nin etkin bir biyobelirteç olup olmadığını bilmektir. Çalışmaya 18-50 yaş arası, herhangi bir risk faktörü ya da komplikasyonu olmayan, tip 2 diyabetes mellitus (DM) tanısı konan 40 hasta ile kontrol grubu olarak 40 sağlıklı birey alındı. Tip2 diyabet hastaları ile kontrol grubunun yaş ortalamaları birbirine benzerdi (Tip2 DM: 43.28±7.9, Kontrol grubu: 41.05±8.5, p>0.233). Serum sRAGE düzeyinin tip 2 DM hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı (Tip2 DM 676.74±128.2 karşı, Kontrol grubu 1044.88±344.6,p<0.05).Hasta grubunun % 50'sinde diyastolik disfonksiyonu izlendi, bunlardan % 40 Evre 1 , %10' da Evre 2 diyastolik disfonksiyonundan oluşmaktadır. Diyastolik disfonksiyonu olan tip 2 diyabetik hastaların, çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda, sRAGE düzeyi ve E/A değerlerinin, diyastolik disfonksiyonunun oluşumunda anlamlı olarak ilişkili saptandı. Bu değişkenleri anlamlı kıyan kestirim değerleri sırasıyla (%60 duyarlılık ve 100% özgüllük ile sRAGE ≤642.628 pg/ml) , ve (%80 duyarlılık ve %100 özgüllük ile E/A Oranı ≤0,79) . Çok değişkenli doğrusal regresyon analizi yapıldığında, tip 2 diyabet süresi ve Lateral E' ile sRAGE düzeyi arasında anlamlı

ilişki saptandı. sRAGE düzeyi diyastolik disfonksiyonu ve evreleri arasında negatif yönlü anlamlı korelasyon saptandı. Sonuç olarak, çalışmamız tip 2 DM hastalarda, sağlıklı kontrol grubuna göre, serumda sRAGE düzeyinin anlamlı olarak daha düşük olduğu, diyabet süresi ile anlamlı şekilde ters ilişkide olduğu ve tip 2 DM hastalarda diyastolik disfonksiyonu ve evrelerini belirlemekte anlamlı bir biyobelirteç olduğunu gösterdi.

Anahtar kelimeler: Diabetes Mellitus, Gelişmiş Glikasyon Ürünlerin Reseptörü, Diyastolik Disfonksiyon.

ABSTRACT

Taher A. , The relationship Between Serum Soluble Advanced Glycation End Products (sRAGE) and Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Type 2 Diabetic Patients, Hacettepe University, Faculty of Medicine, Cardiology Thesis, Ankara, 2013. The binding of advanced glycation end products (AGEs) to their receptor (RAGE) plays an important role in the development of diabetic cardiovascular complications. RAGE has a circulating secretory receptor form soluble RAGE (sRAGE), which by neutralizing the action of advanced glycation end products, might exert a protective role against the development of cardiovascular disease. The aim of this study, first, is to evaluate the relationship between serum sRAGE levels and diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes aged between 18-50 years, second is to find out whether sRAGE levels can be an effective biomarker that can predict an early cardiovascular complications in type 2 diabetic patients without any previous complications. 40 patients 18-50 years age with type 2 diabetes without any cardiovascular risk was included in this study, with 40 healthy control group. The median age of both groups was close to each other (Type 2 DM 43.28 ± 7.9 , Control 41.05 ± 8.5 , $p > 0.233$). The serum sRAGE level in type 2 diabetic patients was significantly lower than in healthy control group (Type 2 DM 676.74 ± 128.2 vs, Control 1044.88 ± 344.6 , $p < 0.05$). Diastolic dysfunction was observed in 50% of type 2 diabetic patients, of these 40% grad 1 and 10% had grad 2 diastolic dysfunction. In multivariate regression analysis serum sRAGE level and E/A ratio were independent predictors of diastolic dysfunction in type 2 diabetic patients. Cutoff value that makes these parameters significant were respectively (sRAGE ≤ 642.628 pg/ml with 60% sensitivity & 100% specificity), and (E/A Ratio ≤ 0.79 with 80% sensitivity & 100% specificity). When multivariate regression analysis was done the level of serum sRAGE was inversely associated with diabetic duration. Lateral E' and diabetic duration were significant independent predictors that affect serum sRAGE levels in type 2 diabetic patients. In conclusion, our study showed that serum sRAGE level was significantly lower in type 2 diabetic patients, is inversely associated with duration of diabetes, and may act as an important biomarker that predicts diastolic dysfunction in type 2 diabetic patients.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER.....	x
TABLolar	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diyabetes Mellitus	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Tanı ve Sınıflama	4
2.1.3.1. Tanı Kriterleri	4
2.1.3.2. Sınıflama.....	5
2.1.3.3. Tip 1 Diyabetes Mellitus	6
2.1.3.4. Tip 2 Diyabetes Mellitus	6
2.1.3.4.1. Fiziopatoloji / Etiyoloji	6
2.1.3.4.2. Tip 2 Diyabet Özellikleri	7
2.1.3.4.3. Tip 2 Diyabet Tedavisi.....	7
2.2. Diyabetes Mellitusun Kardiyovasküler Komplikasyonları.....	8
2.2.1. Diyabetik Kardiyomyopati	9
2.2.1.1. Tanım.....	9
2.2.1.2. Epidemiyoloji	10
2.2.1.3. Diyabetik Kardiyomyopatinin Patofizyolojisi.....	11

2.2.1.4. Etiyoloji	11
2.2.1.5. Diyabetik Kardiyomyopati Evreleri	14
2.2.2. Diyabetes Mellitusun Gelişimi ve Komplikasyonunda Gelişmiş Glikasyon Ürünlerin (AGE) ve Reseptörlerin (RAGE) rolü.....	15
2.2.2.1. Gelişmiş Glikasyon Ürünleri (AGEs).....	15
2.2.2.2. Diyabette Gelişmiş Glikasyon Ürünlerin etkisi.....	16
2.2.2.3. Gelişmiş Glikasyon Ürünlerin Reseptörü (RAGE)	19
2.2.2.4. Diyabetik kardiyomyopati RAGE'nin etkisi	22
2.2.2.4.1. Kardiyovasküler Hastalıklarda bir Biyobelirteç Olarak sRAGE'nin Düzeyi	22
2.3. Diyabette Diyastolik Fonksiyon:	24
2.3.1. Diyastolun evreleri	24
2.3.2. Diyastolik Fonksiyonların Transtorasik Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi.....	26
2.3.3. Yapısal değişiklikler ile sol ventrikül disfonksiyonu arasındaki ilişki	29
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	31
3.1. Hastalar	31
3.2. Yöntem.....	31
3.2.1. Transtorasik Ekokardiyografi.....	31
3.2.2. Doku Doppler Görüntüleme	32
3.2.3. Treadmill Efor Testi, BT ve Konvansiyonel KAG	33
3.2.4. sRAGE Düzeylerinin Ölçülmesi	33
3.3. Etik.....	34
3.4. İstatistiksel Analiz.....	34
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA	61

6. ÇALIŞMA KISITLILIKLARI.....	68
7. SONUÇLAR	69
8. KAYNAKLAR	70

KISALTMALAR

- ADA:** Amerikan Diyabet Birliği
- AGEs:** Gelişmiş Glikasyon Ürünleri (Advanced Glycation End products)
- APG:** Açlık Plazma Glukozu
- BT:** Bilgisayarlı Tomografi
- DDG:** Doku Doppler Görüntüleme
- DD:** Diyastolik Disfonksiyon
- DKA:** Diyabetik Ketoasidoz
- DM:** Diabetes Mellitus
- DT:** Deselerasyon Zamanı
- EASD:** Avrupa Diyabet Çalışma Birliği
- ECM:** Ekstrasellüler Matriks
- EF:** Ejeksiyon Fraksiyon
- EKG:** Elektrokardiyografi
- esRAGE:** Endogenous Secretory RAGE
- FFA:** Serbest Yağ Asitleri
- GDM:** Gestasyonel Diyabetes Mellitus
- GLUT4:** Glukoz Transporter Type 4
- HbA1c:** Glikozilenmiş Hemoglobin A
- HMG-1:** High-mobility Group-Protein 1
- HT:** Hipertansiyon
- IDF:** Uluslar arası Diyabet federasyonu
- IFG:** Bozulmuş Açlık Glukoz
- IGT:** Bozulmuş Glukoz Toleransı
- Ig:** İmmünglobulin
- IVRT:** İzovolumetrik Relaksasyon Zamanı
- IVS:** İnterventriküler Septum
- KAH:** Koroner Arter Hastalığı

KMP:Kardiyomiyopati

KY: Kalp Yetmezliği

KAG: Konvensiyonel Koroner anjiyografi

LA: Sol Atriyum

LV: Sol Ventrikül

OAD: Oral Antidiyabetik ilaçlar

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

PD: Arka Duvar

PG: Plazma Glukuzu

PW: Nabız Dalga

RAAS: Renin Anjiyotensin Aldasteron Sistemi

ROS: Duyarlı Oksijen Çeşitleri (Reactive Oxygen Species)

RAGE: Gelişmiş Glikasyon Ürünlerin Reseptörü (Receptor for Advanced Glycation End Products)

sRAGE: Gelişmiş Glikasyon Ürünlerin Reseptörünün Çözünür formu (Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products)

TGF: Transforming Growth Factor

TNF: Tümör Nekroz Faktör

TTE: Trans Torasik Ekokardiyografi

VEGF: Vasküler Endotel Büyüme Faktörü

WHO:Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. AGE'lerin Kardiyovasküler Etkisi.....	12
Şekil 2.2. Diyabetik Kardiyomiyopatinin Gelişimi	13
Şekil 2.3. Yaygın olan bazı AGE'lerin oluşumu	16
Şekil 2.4.: AGE/RAGE Sistemin Etkileri	18
Şekil 2.5. : RAGE Varyantları	20
Şekil 2.6. Diyastol Evreleri	24
Şekil 2.7. Transtorasik ekokardiyografi ile diyastolik disfonksiyonun sınıflandırılması	28
Şekil 3.1. Diyastolik Disfonksiyonun Evrelendirme Şeması (176)	33
Şekil 4.1. Gruplar arası sRAGE Düzeyleri	37
Şekil 4.2. Gruplar Arası Sol Atriyum Çapı Karşılaştırması.....	39
Şekil 4.3. Gruplar Arası E/E' (Ortalama) Değerleri	41
Şekil 4.4. Tip2 Diyabette sRAGE'nin ROC Curve İstatistikleri	45
Şekil 4.5. Tip 2 Diyabette E/E' (Septal) Oranı'nın ROC Curve İstatistikleri ve kestirim değeri.....	46
Şekil 4.6. Tip2 DM Hastalarında Diyabet Süresi ile sRAGE Arasındaki İlişki	48
Şekil 4.7. Tip2 DM Hastalarında E/E' Oranı (Ortalama) ile sRAGE Arasındaki İlişki	50
Şekil 4.8. Tip 2 DM Hastalarda Diyastolik Disfonksiyon Varlığına Göre sRAGE Düzeyi	52
Şekil 4.9. sRAGE'nin Diyastolik Disfonksiyon ile İlişisinin Kestirim Değeri	56
Şekil 4.10: Diyastolik Disfonksiyon Evrelerinde Diyabet Süresinin Değişimi	59
Şekil 4.11: Diyastolik Disfonksiyon Evrelerinde sRAGE Düzeyinin Değişimi.....	60

TABLOLAR

Tablo 2.1. Diyabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğ er bozukluklarında tanı kritikleri(*)	4
Tablo 2.2. Diyabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması.....	5
Tablo 2.3. RAGE Ligandların Kilinik Özellikleri	20
Tablo 4.1. Olguların Bazal Karakteristikleri.....	36
Tablo 4.2. Bazal Ekokardiyografik Bulgular	38
Tablo 4.3. Diyastolik Fonksiyon Parametreleri	40
Tablo 4.5. Tip 2 DM ile anlamlı ilişkilerinin oldu ğ u Değ erlerin Tespitinde Ç ok Değ iş kenli Lojistik Regresyon Analizi.....	43
Tablo 4.6. Tip 2 Diyabeti ile İ liş kili Oldu ğ u Tespit Edilen Değ erlerin İş lem Karakteristik Eğ risi (ROC Curve Eğ risi) ve İ statistikleri.....	44
Tablo 4.7. Tip 2 DM Hasta Grubunda sRAGE ile Bazal Karakteristikler Arasındaki İ liş ki	47
Tablo 4.8. Tip 2 DM'larda sRAGE ile Diyastol Fonksiyon Parametrelerinin Arasındaki İ liş ki	49
Tablo 4.9. Tip 2 Diyabetlerde sRAGE Düzeyini Etkileyen Bağımsız Öngördürücülerin Tespiti İ çin Ç ok Değ iş kenli Doğrusal Regresyon Analizi Sonuçları	51
Tablo 4.10. Tip 2 Diyabette Diyastolik Fonksiyon Durumuna Göre Hastaların Bazal Değ erleri	53
Tablo 4.11. Tip 2 Diyabetli Hastalarda Diyastolik Fonksiyon Parametreler	54
Tablo 4.12. Tip 2 Diyabetli Hastalarda Diyastol Disfonksiyonun İ liş kili Oldu ğ u Değ erlerin Tespitinde Ç ok Değ iş kenli Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları	55
Tablo 4.13. Tip 2 Diyabetli Hastalarda Diyastol Disfonksiyonun ile İ liş kisi Tespit Edilen Parametrelerin İş lem Karakteristik Eğ risi (ROC Curve Eğ risi) ve İ statistikleri	57

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetin hızlanmış ateroskleroz ve hipertansiyona bağlı olarak miyokardın kasılma bozukluğuna neden olduğu bilinmektedir. Diyabetik kardiyomiyopati, koroner ateroskleroz ve hipertansiyon olmadan ventrikül disfonksiyonunun izlendiğinde tanı konan klinik durumdur (1). Bu klinik durumun önemi anlaşılacakla birlikte, miyokardın yapı ve fonksiyonunda bozukluk yaratan hücresel ve moleküler değişikliklerin oldukça karışık ve çok değişkenli olması nedeniyle mekanizma tam ortaya konulmamıştır. Diyabetes mellituslu (DM) hastalarda kardiyomiyopatinin (KMP) varlığı klinik ve patolojik çalışmalarla gösterilmiştir (2,3). Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu diyabetik hastalarda erken değişikliklerden biridir, yaklaşık %47 -%75 asemptomatik hastalarda görülür (37.38.39)(4). Koroner arter hastalığı (KAH) yokluğunda diyabetik hastalarda görülen artmış LV sertlik (stiffness), miyokard fibrozisine (2) ve dolaşan gelişmiş glikasyon ürünleri (AGEs) lere (5) bağlı ortaya çıkmaktadır. Son zamanlarda AGE'lerin kardiyovasküler hastalıkların patogenezindeki rolünün olduğu anlaşılmıştır. AGE'ler vasküler ve de sistolik ve diyastolik miyokardiyal disfonksiyonun (6,7) ortaya çıkmasında ve aterosklerozun gelişmesinde rol almaktadır (8,9). Ancak gelişmiş glikasyon ürünlerinin reseptörü(RAGE)'nin kardiyovasküler hastalıklardaki rolü yeteri kadar anlaşılmamıştır (10). RAGE endotelial hücreler, damar düz kası hücreleri ve kardiyomiositler dahil birçok hücrenin yüzeyinde bulunan ve AGE'ler dahil birçok ligandı bağlayan bir moleküldür, bu bağlanma, gen ekspresyondaki değişiklikler, hücre göçü ve proliferasyonu gibi değişik yanıtlara sebep olmaktadır. Bu yolların ateroskleroz, kalp yetmezliği (KY) ve diğer diyabetik komplikasyonlarda temel bir yol oynadığı kabul edilmektedir (11,12). Kan dolaşımında bulunan RAGE'nin serumda çözülmüş formu (sRAGE) diyabette kardiyovasküler hastalık için kullanışlı bir biyobelirteçtir olabilmektedir. RAGE antagonistlerinin diyabetik komplikasyonlar ve Alzheimer hastalığı tedavisinde kullanımıyla ilgili çalışmalar devam etmektedir.

AGE-RAGE sisteminin kalp yetersizliğindeki (KY) rolü ile ilgili az şey bilinmektedir (13,14). Günümüze kadar sRAGE'in kronik KY hastalarındaki prognostik değeriyle ilgili sadece bir çalışma yürütülmüştür (15). Mayıs 2013te yayınlanan bir derlemede, serumda çözümlenür RAGE formunun (sRAGE) olması hücre yüzeyindeki RAGE'lerin değışik pro-inflamatuvar ligandlara bağlanmasını engelleyerek kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu olduğu anlaşılmaktadır (16).

Bu bilgiler ışığında bizim bu çalışmayı planlama amacımız sistolik disfonksiyonu olmayan ancak diyastolik disfonksiyonu olan 18-50 yaş arası asemptomatik tip 2 diyabetik hastaların ekokardiyografik olarak diyastolik parametreleri ile serumda sRAGE düzeyinin karşılaştırılması ve daha hiç bir komplikasyonu gelişmeden, tip 2 diyabet hastalığın erken döneminde kardiyovasküler komplikasyonu açısından, sRAGE'nin etkin bir biyobelirteç olup olmadığını araştırmak, daha sonra RAGE'nin diyabetik hastalarında oluşan diyastolik disfonksiyonunu önlemek için bir tedavi hedefin olabileceğine bilgi sağlamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus

2.1.1. Tanım

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki kusurlar nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır. Hastalığın, uzun dönemde tedavisi pahalıdır ve kronik (retinal, renal, nöral, kardiyak ve vasküler) mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar sıklıkla gelişmektedir. Glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarını ifade etmek için kullanılan 'disglisemi' ise kalitatif bir terimdir. (17)

2.1.2. Epidemiyoloji

Diyabet dünyada en yaygın kronik hastalıklarından biridir, 2008'de dünyada diyabetik hasta sayısı yaklaşık 180 milyona ulaşmıştır (18). Toplumun yaşlanması, obezite ve fiziksel hareketsizliğin yanı sıra diyabet hastaların uzun yaşamasıyla birlikte tip 2 diyabetin insidansı ve prevalansı artmaktadır. Bu da dünya çapında bir yük oluşturmaktadır. Buna göre 2023'te diyabet hasta sayısı 360 milyon kişiyi aşması bekleniyor(19). 2010'da yayınlanan Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalansı Çalışması-II (TURDEP-II Çalışması) sonuçlarına göre Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının %13.7'ye ulaştığı görülmüştür. Bilinen diyabet ve yeni diyabet oranları birbirine yakındır (%45 ve %55). TURDEP-II çalışmasına göre 40-44 yaş grubundan itibaren nüfusun en az %10'u diyabetlidir (TURDEP-I'de ise %10'nun üzerindeki diyabet sıklığı 45-49 yaş grubunda başlamaktaydı) (20). Buna dayanarak Türkiye'de diyabetin 1998 yılına göre yaklaşık olarak 5 yaş daha erken başladığı düşünülebilir (21).

2.1.3. Tanı ve Sınıflama

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının tanı ve sınıflamasında son 10 yılda değişiklikler yapılmıştır. Önce 1997 yılında, Amerikan Diyabet Birliği (ADA) yeni tanı ve sınıflama kriterlerini yayınlamış ve hemen ardından 1999'da Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu kriterleri küçük revizyonlarla kabul etmiştir. Daha sonra 2003 yılında, bozulmuş açlık glukozu (IFG) tanısı için ADA tarafından küçük bir revizyon yapılmıştır. WHO ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından 2006 yılı sonlarında yayınlanan raporda ise 1999 kriterlerinin korunması benimsenmiştir. Buna karşılık, ADA ve Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (EASD) 2007 yılında yayınlanan son konsensüs raporlarında ise 2003 yılındaki düzenlemenin değişmemesi gerektiğini savunmaktadır.

2.1.3.1. Tanı Kriterleri

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için 2003 ve 2010 yılı revizyonlarını da kapsayan yeni tanı kriterleri Tablo 2.1'de görülmektedir.

Tablo 2.1. Diyabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri^(*)

	Aşikâr DM	İzole IFG ^(**)	İzole IGT	IFG+IGT	DM Riski Yüksek
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	—
OGTT 2.stPG (75 g glukoz)	≥200 mg/d	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	—
Rastgele PG	≥200 mg/dl+Diyabet Semptomları	—	—	—	—
A1C ^(***)	≥%6.5	—	—	—	%5.7-6.4

*Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile "mg/dl" olarak ölçülür.**2006 yılı WHO/IDF Raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve IFG 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir. ***Standardize metotlarla ölçülmelidir. DM: Diyabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozitlenmiş hemoglobin A, IFG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), IGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

2.1.3.2. Sınıflama

Tablo 2.2’de özetlenen diyabet sınıflamasında dört klinik tip yer almaktadır. Bunlardan üçü [tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ve Gestasyonel DM (GDM)] primer, diğeri (spesifik diyabet tipleri) ise sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir.

Tablo 2.2. Diyabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması

I. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β -hücre yıkımı vardır)	
A. İmmün aracılıklı B. İdiyopatik	
II. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)	
III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet.	
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri	
<p>A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 20. Kromozom, HNF-4α (MODY1) • 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2) • 12. Kromozom, HNF-1α (MODY3) • 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4) • 17. Kromozom, HNF-1β (MODY5) • 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6) • 2. Kromozom, KLF11 (MODY7) • 9. Kromozom, CEL (MODY8) • 7. Kromozom, PAX4 (MODY9) • 11. Kromozom, INS (MODY10) • Mitokondriyal DNA • 11. Kromozom, Neonatal DM (Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu) • Diğerleri <p>B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leprechaunizm • Lipoatrofik diyabet • Rabson-Mendenhall sendr. • Tip A insülin direnci • Diğerleri <p>C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fibrokalkülöz pankreatopati • Hemokromatoz • Kistik fibroz • Neoplazi • Pankreatit • Travma/pankreatektomi • Diğerleri <p>D. Endokrinopatiler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Akromegali • Aldosteronoma • Cushing sendr. • Feokromositoma, • Glukagonoma • Hipertiroidi • Somatostatinoma • Diğerleri 	<p>E. İlaç veya kimyasal ajanlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atipik anti-psikotikler • Anti-viral ilaçlar (HIV tedavisi) • β-adrenerjik agonistler • Diazoksid • Fenitoin • Glukokortikoidler • α-İnterferon • Nikotik asit • Pentamidin • Proteaz inhibitörleri • Tiyazid grubu diüretikler • Tiroid hormonu • Vacor • Diğerleri (post transplant diyabet) <p>F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti--insülin reseptör anti-korları • Stiff-man sendr. • Diğerleri <p>G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar (Monogenik diyabet formları)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alström sendr. • Down sendr. • Friedreich tipi ataksi • Huntington korea • Klünefelter sendr. • Laurence-Moon-Biedl sendr. • Miyotonik distrofi • Porfiriya • Prader-Willi sendr. • Turner sendr. • Wolfram (DIDMOAD) sendr. • Diğerleri
<p>HNF-1α: Hepatosit nükleer faktör-1α, MODY1-10: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1-10 (maturity onset diabetes of the young 1-10), HNF-4α: Hepatosit nükleer faktör-4α, IPF-1: İnsülin promotör faktör-1, HNF-1β: Hepatosit nükleer faktör-1β, NeuroD1: Nörojenik diferansiyasyon 1, DNA: Deoksi-ribonükleik asit, HIV: İnsan immün eksiklik virüsü, DIDMOAD sendr.: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık (deafness) ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu), KLF11: Kruppel like factor 11, CEL: Carboxyl ester lipase (bile salt-dependent lipase), PAX4: Paired box4, ABCC8: ATP-binding cassette C8, KCNJ11: Potassium inwardly-rectifying channel J11, INS: İnsülin.</p>	

2.1.3.3. Tip 1 Diyabetes Mellitus

Mutlak insülin eksikliği vardır. Hastaların %90'ında otoimmün (Tip 1A), %10 kadarında non-otoimmün (Tip 1B) b-hücre yıkımı söz konusudur.

Tip 1A Diyabet

Genetik yatkınlığı (riskli doku grupları) bulunan kişilerde çevresel tetikleyici faktörlerin (virüsler, toksinler, emosyonel stres) etkisiyle otoimmünite tetiklenir ve ilerleyici b-hücre hasarı başlar. b-hücre rezervi %80-90 oranında azaldığı zaman klinik diyabet semptomları ortaya çıkar. Tip 1A diyabette başlangıçta kanda adacık oto antikorları pozitif bulunur.

Tip 1B Diyabet

Otoimmünite dışındaki bazı nedenlere bağlı mutlak insülin eksikliği sonucu gelişir. Kanda adacık oto antikorları bulunmaz.

2.1.3.4. Tip 2 Diyabetes Mellitus

Diyabetik hastaların %90'nını oluşturur. Göreceli insülin eksikliği beraberinde insülin direnci tip 2 diyabet hastalığının özelliğidir.

2.1.3.4.1. Fizyopatoloji / Etiyoloji

A. İnsülin direnci

Hücre-reseptör kusuruna bağlı olarak organizmanın ürettiği insülinin kullanımında ortaya çıkan sorunlar nedeniyle glukoz hücre içine absorbe edilip enerji olarak kullanılamaz (hücre içi hipoglisemi vardır!). Periferik dokularda (özellikle kas ve yağ dokusunda) insülinin etkisi yetersizdir. Kas ve yağ hücresinde glukoz tutulumu (uptake) azalmıştır.

B. İnsülin sekresyonunda azalma

Pankreas, kan glukoz düzeyine yanıt olarak yeteri kadar insülin salgılayamaz. Karaciğerde glukoz yapımı aşırı derecede artmıştır. Hepatik glukoz yapımı artışından insülin sekresyon eksikliği ve sabaha karşı daha aktif olan konter-insüliner sistem hormonları (kortizol, büyüme hormonu ve adrenalin; Dawn fenomeni) sorumludur. Genellikle insülin direnci tip 2 diyabetin öncesinden başlayarak uzun yıllar tabloya hakim olmakta, insülin sekresyonunda ciddi azalma ise diyabetin ileri dönemlerinde veya araya giren hastalıklar sırasında ön plana geçmektedir (17) .

2.1.3.4.2. Tip 2 Diyabet Özellikleri

Çoğunlukla 30 yaş sonrası ortaya çıkar, ancak obezite artışının sonucu olarak özellikle son 10-15 yılda çocukluk veya adolesan çağlarında ortaya çıkan tip 2 diyabet vakaları artmaya başlamıştır.

Güçlü bir genetik yatkınlık söz konusudur. Ailede genetik yoğunluk arttıkça, sonraki nesillerde diyabet riski artar ve hastalık daha erken yaşlarda görülmeye başlar. Hastalar sıklıkla obez veya kiloludur [Beden kitle indeksi (BKİ) >25 kg/m²]. Başlangıçta hastalar diyabet ketoasidoza (DKA) yatkın değildir, ancak uzun süreli hiperglisemik seyirde veya b-hücre rezervinin azaldığı ileri dönemlerde DKA görülebilir. Hastalık genellikle sinsi başlangıçlıdır. Pek çok hastada başlangıçta hiçbir belirti yoktur. Bazı hastalar ise bulanık görme, el ve ayaklarda uyuşma ve karıncalanma, ayak ağrıları, tekrarlayan mantar enfeksiyonları veya yara iyileşmesinde gecikme nedeniyle başvurabilir (17).

2.1.3.4.3. Tip 2 Diyabet Tedavisi

- Diyet ve kilo kontrolü.
- Fiziksel aktivite.
- Oral anti diyabetik (OAD) ilaçlar (insülin duyarlılaştırıcı ilaçlar, insülin sekretogoları, alfa glukozidaz inhibitörleri) ve gerektiğinde insülin.
- Hasta tarafından kan glukoz izlemi.

- Eğitim.
- Eşlik eden hastalıkların (Hipertansiyon; HT, dislipidemi vb.) tedavisi ve antiagreganlar (17).

2.2. Diyabetes Mellitusun Kardiyovasküler Komplikasyonları

Strong Heart Çalışmasında, genel popülasyon ile karşılaştırıldığında, diyabet hastalığı ve metabolik sendromunda kardiyovasküler komplikasyonları daha sık geliştiği görülmektedir(22). Önceden miokard enfarktüsü (MI) geçirmemiş, tip 2 diyabetiklerde enfarktüs riski MI geçirmiş non diyabetiklere benzer bulunduğunu (%22'ye karşı %18), koroner hastalığı olmayan diyabetiklerin gelecekteki kardiyovasküler olaylar için risk düzeyi önceden koroner hastalığı bulunan diyabetik olmayanlar ile eş değer olarak kabul edilmektedir (23). Daha kötüsü obezite, dislipidemi ve hipertansiyon gibi diyabet ile ilişkili koroner risk faktörleri olmadan da komplikasyonsuz genç diyabetiklerde bile belirgin koroner mikrovasküler disfonksiyonu saptanması (24) diyabetin doğrudan tek başına bile oluşturacağı kardiyovasküler komplikasyonlar konusunda endişe oluşturmaktadır.

Diyabetin kardiyovasküler komplikasyonlarını patofizyolojik olarak 8 başlıkta inceleyebiliriz,

1. İnsülin düzeyi, insülin direnci, hiperglisemi
2. Diyabetik dislipidemi
3. Artmış oksidatif stres
4. Gelişmiş glikasyon ürünleri (AGE): lipid ve proteinlerin nonenzimatik glikasyon sonucu oluşan ileri glikasyon ürünlerinin (AGE) ve AGE reseptörlerinin (RAGE) diyabetik mikrovasküler hastalıkların gelişiminde rol oynadığı ileri sürülmektedir.
5. Tromboz ve fibrinolizis
6. Endotel disfonksiyonu
7. Vasokonstrüktif peptidler

8. Karnitin eksikliği

Diyabetes mellitusun kardiyovasküler komplikasyonları klinik olarak karşımıza dört şekilde gelir.

- 1- Koroner arter hastalığı
- 2- Diyabetik kardiyomyopati
- 3- Kardiyak diyabetik otonom nöropati
- 4- Konjestif kalp yetmezliği

2.2.1. Diyabetik Kardiyomyopati

2.2.1.1. Tanım

Diyabetin hızlanmış ateroskleroz ve hipertansiyona bağlı olarak miyokardın kasılma bozukluğuna neden olduğu bilinmektedir. Ancak diyabetik kardiyomyopati, koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve belirgin kapak hastalığı olmadan ventrikül disfonksiyonu izlendiğinde tanı konan klinik durumdur (25,26). Tıp tarihinde ilk 1972 yılında (27) Rubler ve arkadaşları 4 diyabetli hastanın arteriyel hipertansiyon ve koroner arter hastalığı olmaksızın kalp yetmezliğin geliştiğini görmüşler (27,28). Bu klinik durumun önemi anlaşılma ile birlikte, miyokard yapı ve fonksiyonunda bozukluk yaratan hücresel ve moleküler değişikliklerin oldukça karışık ve çok değişkenli olması nedeniyle mekanizma tam ortaya konulmamıştır.

Finotipleri:

Sol ventrikül diyastol sonu basınç artışı

Normal sol ventrikül diyastol sonu hacmi

Azalmış sol ventrikül kompilyansı

2.2.1.2. Epidemiyoloji

Epidemiyolojik veriler, diyabet ve kalp yetmezliği hakkında bilgileri ortaya koymuştur. Diyabetik olgularda kalp yetmezliğinin riski, yaş, kan basıncı, kilo, kolesterol ve koroner arter hastalığı ile ilgili düzeltmeler yapıldıktan sonra yüksek bulunmuştur (29). Sistolik fonksiyon bozukluğu olmadan diyastolik fonksiyon bozukluğuna bağlı gelişen konjestif kalp yetmezliği ile diyabet arasında ilişki dikkat çekicidir (30). Son zamanlarda, nedeni açıklanmayan idiopatik kardiyomyopatiye diyabet olasılığı kontrol popülasyonuna göre %75 daha fazla bulunmuştur (31). Diyabet ve kardiyomyopati ilişkisi, hipergliseminin süresi ve ciddiyeti ile paralellik gösteren mikrovasküler komplikasyonların varlığında daha belirgindir. Diyabet dünyada 180 milyon kişiyi etkilemektedir. Kardiyovasküler hastalığı olan diyabet hastaların 2/3'ünde glukoz hemostazı büzülmüştür, bu da kalp yetmezliği hastaların %30 nu etkiler. Hgb A1c'de %1 artış kalp yetmezliğinde % 8 artış demektir. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) çalışmasında Hgb A1c <%6 olanların yıllık kalp yetmezliği oranı her 100 hasta için 2.3 görülmüş, bu oran Hgb A1c >%10 olduğunda 11.9'a yükselmekte. Genel toplumda kalp yetmezliğin prevalansı %1-4 iken diyabetik hastalarda %15' tir. Framingham çalışmasında da diyabetes ve kalp yetmezliği arasında epidemiyolojik bağlantı kurulmuştur (32). Bu çalışmada yaş, hipertansiyon, obezite, koroner arter hastalığı ve hiperlipidemiden bağımsız olarak erkeklerde kalp yetmezliği riski 2.4 kat artış bayanlarda da 5 kat artış göstermiştir. Diyabet, hastalarda eşlik eden hipertansiyon ya da koroner arter hastalığı olmadan kalp yetmezliğine yol açmaktadır. Diyabetik hastalarda koroner arter hastalığı ya da romatizmal kalp hastalığı dışlandığında bile, kalp yetmezliği riski erkeklerde 3.8 kadınlarda da 5.5 artış göstermekte. Study of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) çalışmasında kalp yetmezliği olan diyabetik hasta %26 bulunmuştur(33), Assessment Trial of lisinopril and Survival (ATLAS) çalışmasında bu oran %19 'du (34) ve Vasodilator-Heart Failure Trial II (V-HeFT II) çalışmasında % 20 saptanmıştır(35). Özet olarak diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalıklar 2-3 kat daha sık görülür. Diyabette sistolik fonksiyonu korunmuş kalp yetmezliği hastaların prevalansı ise %19-20 dir(10).

2.2.1.3. Diyabetik Kardiyomiyopatinin Patofizyolojisi

Diyabetik kardiyomiyopatinin erken evrelerinde gelişmiş glikasyon ürünlerin (AGE) oluşumu, kompliyans azalması, ve vasa vasorumda gelişen iskemi gibi miyokard interstisyumunda patolojik değişiklikler hakim olur. Bu dönemde anatomik olarak miyokard hücrelerin morfolojisi ve küçük koroner damarlar korunmuştur. Ancak bu değişiklikler miyokard kontraktilitesini bozmaktadır(36).

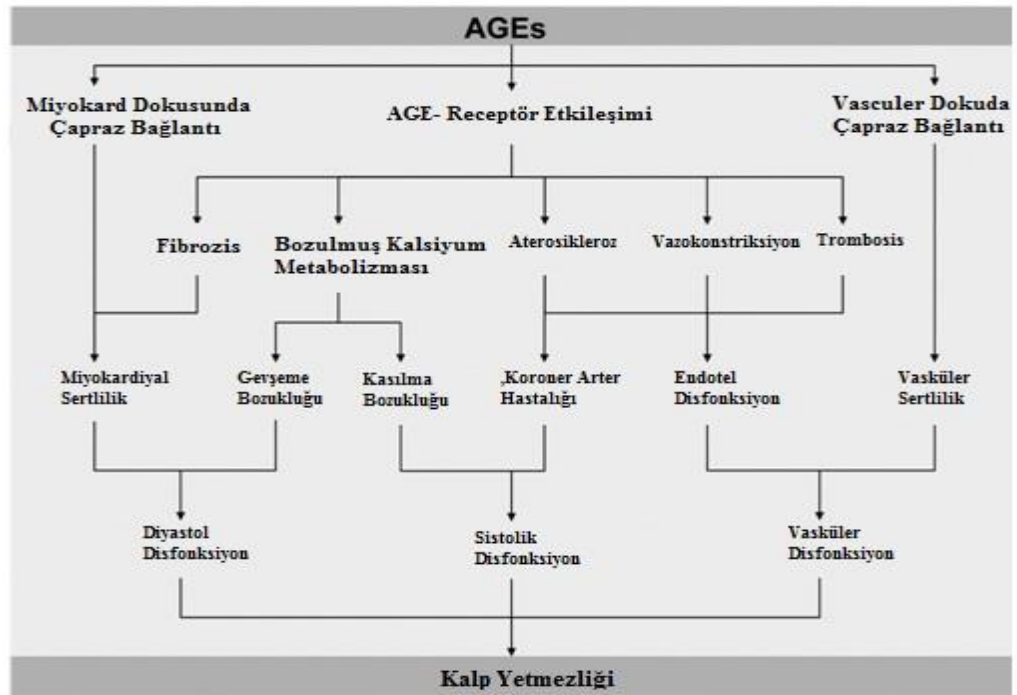
Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu diyabetik hastalarda erken değişikliklerden biridir, yaklaşık %47 -%75 asemptomatik hastalarda görülmüştür (4,37-39). Hastalık ilerleyince, miyokard fibrozis, yağ damlacık birikimi, kapiller zarının kalınlaşması ve küçük kapiller damarlarda mikro anevrizmanın oluşumu sonucunda sol ventrikül hipertrofisi meydana gelir. Bunların doğrultusunda diyabette mikrovaskülerle makrovasküler hastalıkların oluşumu arasında gerçek bir patofizyolojik bağlantı vardır (40).

2.2.1.4. Etiyoloji

- a. Kardiyak Otonom Nöropati sol ventrikül disfonksiyonunda rol oynamaktadır(25). Sempatetik stimülasyon sarkoplasmik retikülümde kalsiyum alımını kolaylaştırarak sol ventrikül kasılmasını iyileştirmekle birlikte sol ventrikül (relaksasyon) gevşemesini artırır. Otopsi çalışmalarında diyabetik hastalarda miyokard katekolamin depoları tükenmiş bulunmuştur, bu da hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonu bozabilir (41). Bu değişiklikler kardiyak sempatetik sinir liflerinde fonksiyonel bozukluklara yol açabilir (42).
- b. Anormal Epikardiyal damar tonu ve mikrovasküler disfonksiyonu sonucu vasküler yatağın metabolik ihtiyacını karşılamayabilir (43). Diyabetlerde endotele bağlı relaksasyon bozulmuştur (44), bu bozukluk nitrik oksiti inaktivasyonu sonucu oluşur, bu da gelişmiş glikasyon ürünlerin (AGE) ve

serbest radikallerin çoğalmasına bağlıdır (45). Diyabette bozulmuş vazodilatasyonun yanıtı, koroner mikrodolaşıma kadar yayılabilir (46). Diyabette milrodolaşımın fonksiyon bozukluğu kısmen vasküler endotel büyüme faktörünün (VEGF) baskılanmasına bağlı olabilir (47).

- c. Gelişmiş glikasyon ürünlerin (AGEs) birikimi, doğrudan kollajene çapraz bağlanmasıyla ve ya dolaylı olarak kollajen oluşumun artırması ve ya nitrik oksidin biyoyararlanımını azaltmakla sol ventrikül sertliğini artırır (48-50). Aynı zamanda endotel disfonksiyonu, diyastolik disfonksiyonu, sistolik disfonksiyonu ve vasküler disfonksiyonu yapar, sonuç olarak kalp yetmezliği gelişebilir. (Şekil 2.1).

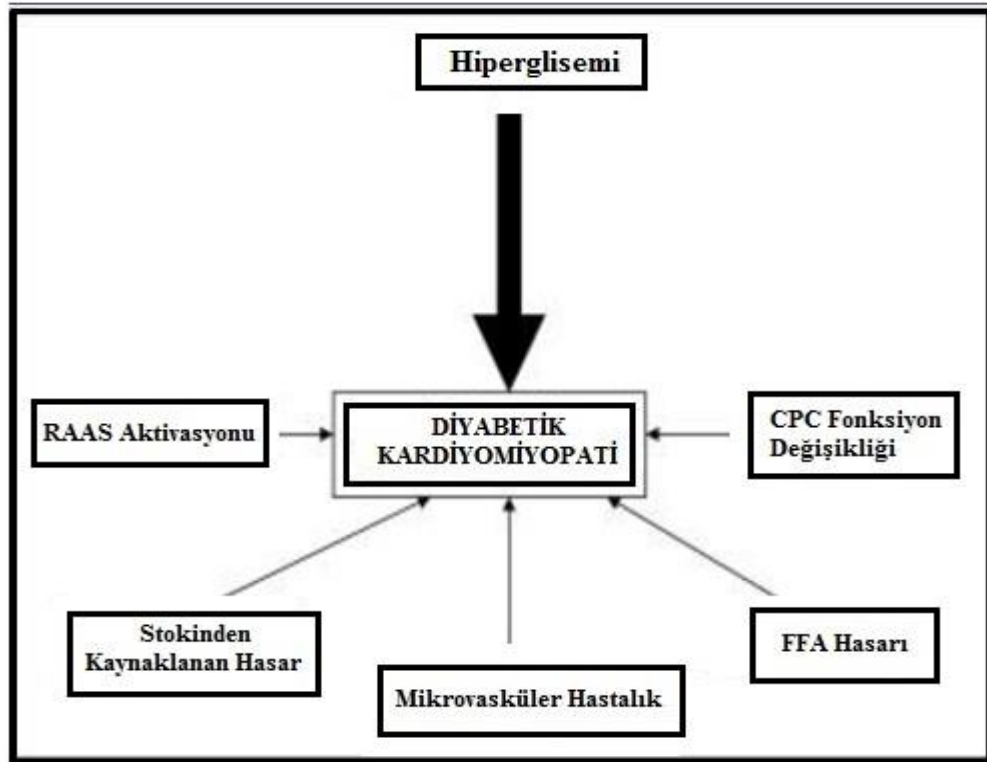


Şekil 2.1. AGE'lerin Kardiyovasküler Etkisi(6)

- d. İnsülinin seviyesinde ya da yanıtında azalma, hücre zarının glukoz taşımada bozukluğa yol açar. Miyokard fonksiyonun korunması için glukoz alımı ve metabolizmasında artış gerekmektedir, çünkü iskemik miyokard fonksiyonu glukozun anaerobik metabolizmasına bağlıdır (51,52). İnsülin aktivitesinin azalması glukoz varlığını sınırlar, bu da serbest yağ

metabolizmasına geçmeye neden olur. Bu değişikler miyokar oksijen ihtiyacını artırır ve infarct olmayan miyokardın kompensatuvar kapasitesini azaltır (53).

- e. Miyokartta lipit ve yağ asit metabolizmasının toksik ürünleri (54-56), kalsiyum kullanımının bozulması (26,57,58), renin-anjiyotensin aldosteron sisteminin uyarılması (59), hiperglesimiye bağlı duyarlı oksejin çeşitlerinin artması (ROS) (60), mitokondria bozukluğu(61), ve serbest yağ asidinin (FFA) artmış kullanımı, serbest yağ asit birikmesine ve lipotoksik etkisine neden olur, bunlar diyabette diyastolik disfonksiyonuna ve sonuç olarak kardiyomyopatiye neden olabilirler (Şekil 2.2.).



Şekil 2.2. Diyabetik Kardiyomyopatinin Gelişimi

2.2.1.5. Diyabetik Kardiyomyopati Evreleri

Diyabetik kardiyomyopati üç önemli bölümden oluşmaktadır. Başlangıç döneminde metabolik değişikliklere fizyolojik adaptasyon izlenmekte, daha sonra tamir kapasitesi sınırlı miyokartta dejeneratif değişiklikler izlenmektedir. Erken dönemde yapılan tedavi, süreci geciktirmekte ve kalıcı hasar gelişimini engellemektedir. Ancak diyabetik kardiyomyopati gelişiminde, tedavi, metabolik değişiklikler, lipid profili ve bireysel farklılıklar gibi faktörlerin etkili olabileceği unutulmamaktadır. Dolayısıyla, her diyabetik olgu bu faktörlerden farklı derecede etkilenebilir(62).

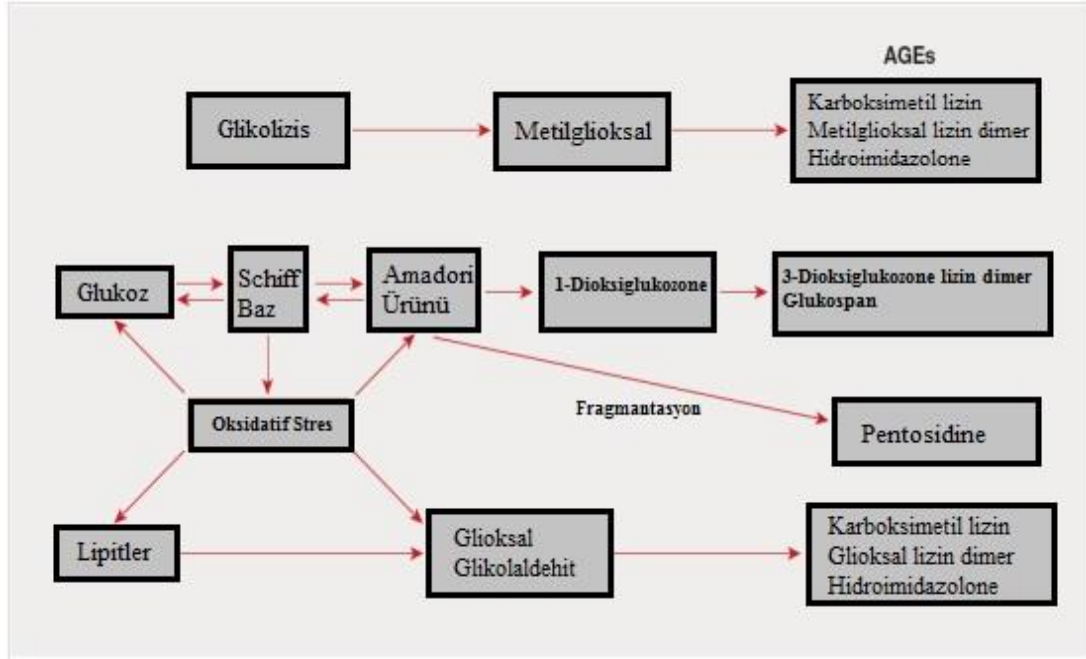
1. Erken Dönem. Diyabetik kardiyomyopati hiperglisemi ile başlar ve metabolik değişiklikler ile karakterizedir. Glucose transporter type 4 (GLUT4) kaybı, serbest yağ asitlerinde artma, kalsiyum dengesinde değişiklik, karnitin eksikliği ve insülin direnci izlenir. Bu dönemde yapısal değişiklikler belirgin değildir. Sol ventrikül çapları, duvar kalınlıkları ve kütlesi normaldir. Kalp disfonksiyonu ancak miyokardiyal doku Doppler gibi duyarlı yöntemlerle belirlenir. Erken evrede endotel disfonksiyonu oluşur.
2. Orta Dönem. Kalsiyum transportunda ve yağ asidi metabolizmasında hücrenel değişiklikler izlenmektedir. Bu değişikliklere bağlı olarak, miyozit apoptozu, miyosit nekrozu, anjiyotensin II ve Transforming growth factor beta 1 (TGF-B1) artmakta. Miyozit hasarlanması/kaybı ve fibrozis ile mitral doluş akımında bozulma, daha ileri dönemde LV ejeksiyon fraksiyonunda azalma izlenmektedir. Bu evre, miyosellüler hipertrofi ve miyokardiyal fibrozis ile karakterizedir. Bu dönemde hafif yapısal değişiklikler (sol ventrikül çap, kalınlık ve kütlesinde değişiklik), sistolik ve diyastolik fonksiyonlarda önemli değişiklikler izlenir. Miyokardiyal yapısal değişiklikler bu dönemde belirgin değildir.
3. Geç Dönem. Devam eden metabolik değişiklikler ve miyokardiyal fibrozis mikrovasküler değişikliklere neden olmaktadır. Bu evre olası mikrovasküler spazmlardan kaynaklanan mikrovasküler yapısal ve fonksiyonel değişiklikler ile karakterizedir. Kalpte yapısal ve fonksiyonel değişiklikler belirgindir. Diyabetik kardiyomyopatiye bu dönemde hipertansiyon ve erken dönemde gelişen ateroskleroz eşlik eder (62).

2.2.2. Diyabetes Mellitusun Gelişimi ve Komplikasyonunda Gelişmiş Glikasyon Ürünleri (AGE) ve Reseptörlerin (RAGE) rolü.

Diyabet komplikasyonlarının çok faktörlü olduğu bilinmekte olup, gün geçtikçe de gelişmiş glikasyon ürünleri (AGEs) ve reseptörlerinin (RAGE) biyokimyasal süreci, diyabetik hastaların kronik hiperglisemiye bağlı mikro ve makrovasküler komplikasyonlarında önemli faktörlerden biri olduğu gözlenmektedir.

2.2.2.1. Gelişmiş Glikasyon Ürünleri (AGEs)

Gelişmiş Glikasyon Ürünleri (AGEs) protein, lipit, ve ya nükleik asitlerin üzerindeki şeker ve amin artıkları arasında nonenzimatik bir reaksiyon sonucu gelişir (63). Bu nedenle gelişmiş glikasyon ürünlerin birçoğu kısmen birbirine karışmış glukoz ve lipit reaksiyonlarından oluşur (şekil 2.3.) . Bu ürünlerin varlığı hücre yapısına bazı mekanizmalarla zarar vermekte. Bunlardan ekstrasellüler matriksin bazal membrenindeki anahtar moleküller arasındaki çapraz bağlantılar kurmak ve hücre yüzeyinde AGE'lerin RAGE ile etkileşimi sonucu olarak hücre fonksiyonlarını değiştirmektedir(64,65). Gelişmiş glikasyon ürünlerin endojen formunun olduğu gibi, dış kaynaklardan da oluşabilir, örneğin sigara ve bazı gıdalar (66,67). Yüksek protein ve yağ içeren gıdalar, örneğin, et, peynir, yumurta sarısı, AGE'lerden zengin gıdalardır, ancak karbonhidrattan zengin gıdalarda AGE miktarı düşüktür. Bu nedenle diyabetik hastalarda AGE'den zengin gıdalar tükendiğinde serum AGE seviyesinde yükselme olur, bunun tersine sağlıklı bireylerde görüldü ki gıdada AGE'lerin kısıtlanması, serumda AGE seviyesinin belirgin olarak azaldığına yol açmaktadır (68).

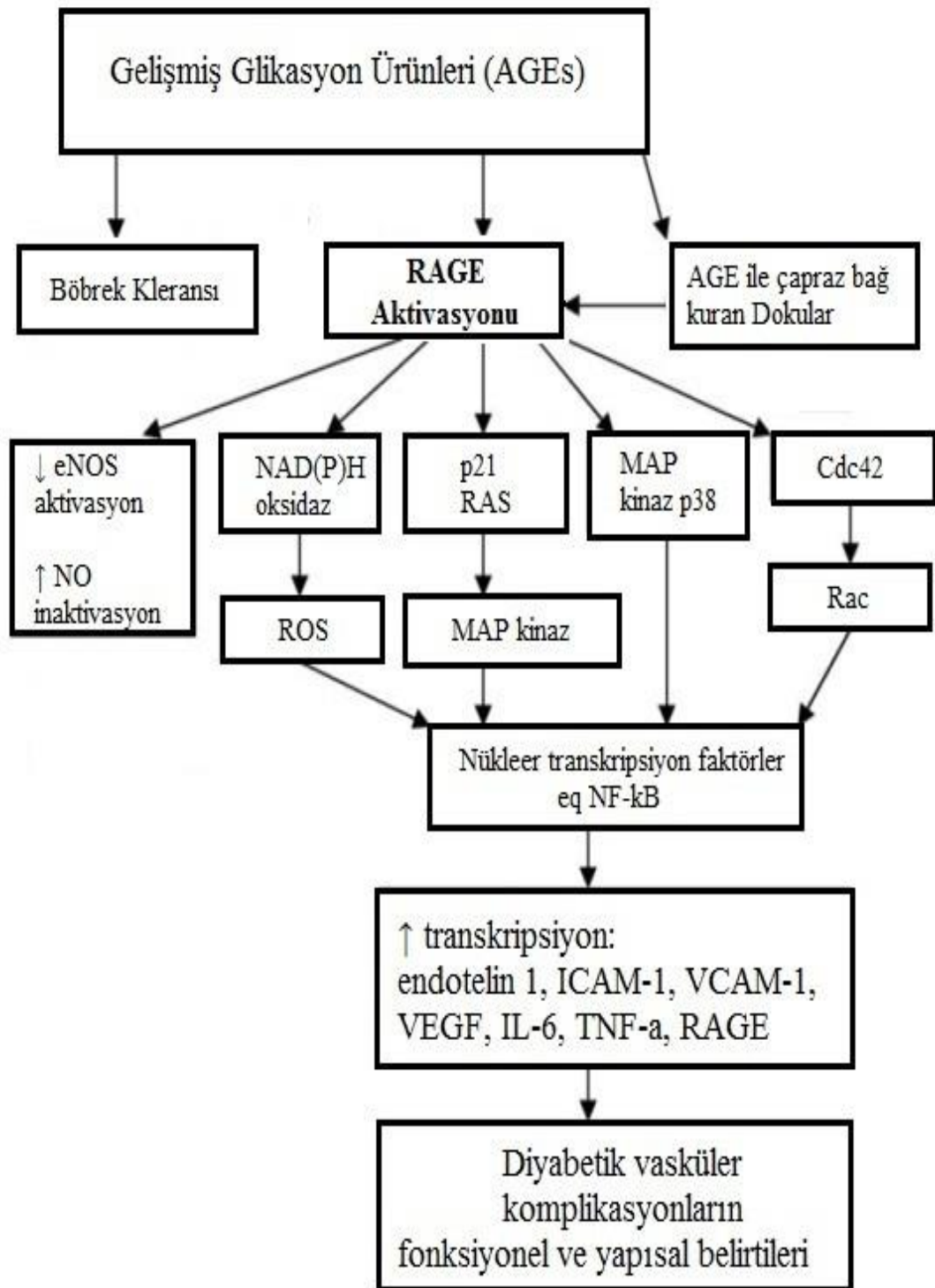


Şekil 2.3. Yaygın olan bazı AGE'lerin oluşumu (MEDICOGRAPHIA, Vol 31, No. 3, 2009)

2.2.2.2. Diyabette Gelişmiş Glikasyon Ürünlerin etkisi

Diyabette AGE'lerin birikimi kronik hiperglisemiden kaynaklanabilir, beraberinde böbrek fonksiyonunun bozulması buna yardımcı olur, çünkü AGEs'lerin önemli kısmı böbreklerden temizlenir (69). AGEs'lerin etkisi (şekil 2.4.) reseptör bağımlı ve ya reseptörden bağımsız olarak sınıflanabilir. AGE'ler hücre yüzeyindeki AGEs reseptörü (RAGE) üzerinde etki gösterebilir. Gelişmiş glikasyon uzun sürede oluşur, uzun yaşamış proteinleri etkiler. Bağdokusu matriksin yapısı, özellikle bazal membran bileşenleri, IV tip kollajen gibi, gelişmiş glikasyonun en önemli hedeflerindedir. Ancak başka uzun yaşamış proteinlerde gelişmiş glikasyona uğrayabilir, bunlar meylin, tubulin, plasminojen aktivatör 1, ve fibrinojendir (70). Ekstrasellüler matriks (ECM) proteinlerin yavaş devir derecesi (slow turnover rate) olduğu için, AGE modifikasyonuna duyarlı olurlar. Glikasyon işlemine bağlı kollajenle intermoleküler ve intramoleküler çapraz bağ oluşturmak yapısal değişikliklere yol açar bu da sertliğe ve proteolitik sindirime dirençli olmasına yol açar. Örneğin AGE'lerin tip I kolajın ve elastik ile çapraz bağlanması sonucu damar sertliğinde artma meydana gelir (71,72). Diyabette birçok zarar gören organda

Gelişmiş Glikasyon Ürünleri birikir, bu birikim oranı hiperglesimi ile hızlanır. Kolajenin intermolekül çapraz bağlantısı arterlerin ve miyokardın kompliyansını azaltır ve damar sertliğine yol açar, bu fenomen diyabetik hastalarda diyastolik disfonksiyonun gelişmesi ve sistolik hipertansiyonun oluşumunu açıklayabilir (73). Koroner arter hastalığı yokluğunda diyabetik hastalarda görülen artmış LV sertlik (stiffness) miyokard fibrozisine (2) ve dolaşan (AGEs) lere bağlı ortaya çıkmaktadır (74). Böbrekte (nefropati), retinada (retinopati), periferik sinirlerde (nöropati) ve aterosklerotik plak gibi diyabetten gelişen bir çok komplikasyon bölgesinde AGE'lerin birikimi görülmüştür (75-77). Diyabette diyastolik disfonksiyonu büyük ölçüde miyokard fibrozisine bağlıdır. (Strong Heart Study) çalışmasında diyastol disfonksiyonun derecesi ve sıklığı, HbA1c düzeyi ile orantılı bulunmuştur (78,79). Bunun nedeni AGE'lerin kalp kasındaki birikiminden olduğu düşünülmektedir(80).

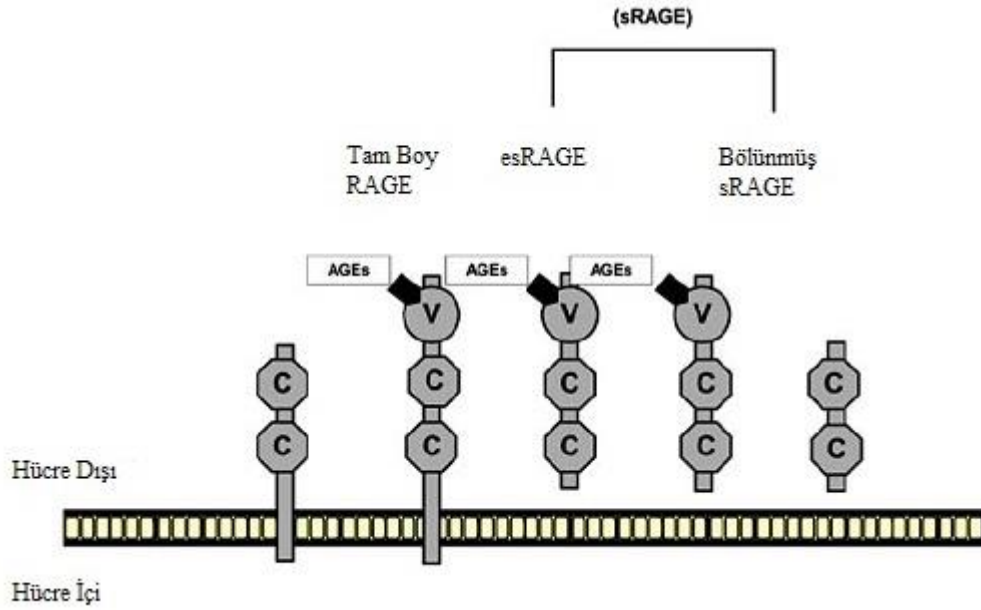


Şekil 2.4.: AGE/RAGE Sistemin Etkileri(81)(Cdc42, Cell division cycle 42 protein; eNOS, endothelial nitric oxide synthase; ICAM-1, intercellular adhesion molecule-1; MAP, mitogen-activated protein; NAD(P)H nicotinamide dinucleotide phosphate; NO, nitric oxide; ROS, reactive oxygen species)

2.2.2.3. Gelişmiş Glikasyon Ürünlerin Reseptörü (RAGE)

Gelişmiş Glikasyon Ürünlerin Reseptörü (RAGE) immünglobulin (Ig) ailesine mensup olan çoklu-bağ (multi-ligand) tip I transmembran bir glikoproteindir (11,82,83). Bu reseptör, AGE'lerin en önemli hedeflerinden biridir. Birçok hücrede bulunan RAGE'nin hücre dışı bölgesinde bir "V" tipi ile iki "C" tipi immünglobulin etki alanı vardır (84), AGEs büyük kısmı V bölgesine bağlanır. RAGE'nin kanda çözünür formu (sRAGE), iki şekilde oluşur, proteolitik bölünme yolu ile tam boy RAGE'den oluşur ve ya alternatif splicing ile oluşmaktadır, son metotla oluşan RAGE'ye, esRAGE (endogenous secretory RAGE) denir ve transmembran etki alanı yoktur(85-88). (Şekil 2.5). sRAGE ile esRAGE'yi bire bir karşılaştıran çalışmalarda, esRAGE'nin düzeyi 2-5 kat sRAGE'den düşük olduğu saptanmıştır (89). Tüm bu RAGE varyantları kan dolaşımında bulunan çözünür formu (Total sRAGE'yi) oluşturmaktadır. Bu nedenle bazı kaynaklarda sRAGE'ye Total sRAGE demektedir. sRAGE'nin iki görevinin olduğu düşünülmektedir, birincisi çözünür AGE'lere bağlanmak ve temizlemek (detoksifiye etmek) , ikincisi de hücre yüzündeki RAGE lere bağlanacak olan ligandları inihibe etmektir. Böylece sRAGE, hücre yüzündeki RAGE'lerin aktive olmasını engellemektedir ve AGE-RAGE etkileşimi ile oluşan hastalıklara karşı koruyucu rolünün olduğu düşünülmektedir(16,90). Bu özelliklerden dolayı, sRAGE doğal olarak var olan AGE/RAGE etkileşimini inihibe eden ve kanda dolaşan RAGE ligandlarını gidermek ve nötralize etmekle sorumludur (90). Bu AGE-RAGE kompleksleri daha sonra böbrek yoluyla ve az miktarda karaciğer yoluyla temizlenir. Gelişmiş glikasyon ürünlerinin reseptörü (RAGE) , diyabette, Alzheimer hastalığı, sistemik amoioidoz ve tümör gelişimi gibi birçok patolojik süreçlerde rol oynamakta (83). Bazı fizyolojik fonksiyonlarda, nöronal gelişme, sağ kalma ve yenilenme gibi araçlık etmektedir. Aynı zamanda proinflamatuvar reaksiyonlarda da kısmen rol almaktadır (91,92). Gelişimde, RAGE önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır, özellikle merkezi sinir sistemin gelişiminde (93). Endotel ve düz kas hücreleri, mononükleer fagositler, perisitler, nöron, kardiyak miyositler ve hipatositler gibi birçok erişkinlerin hücrelerinde bulunmakta (94). RAGE ligandları, Gelişmiş Glikasyon Ürünleri (AGEs), Amiloid-B (AB), Peptide, HMG-1(Amfotirin olarakta bilinir), ve S100 protein ailesinin birçok üyelerini içerir (84,95). RAGE Endotelyal hücreler, damar

düz kası hücreleri ve kardiyomiositler dâhil birçok hücrenin yüzeyinde bulunan ve AGE'ler dahil birçok ligandı bağlayan bir molekül olup bazı patolojik durumlara neden olmaktadır (Tablo 2.3.). Bu bağlanma, gen ekspresyondaki değişiklikler, hücre göçü ve proliferasyonu gibi değişik yanıtlara sebep olmaktadır. Bu yolların ateroskleroz, KY ve diğer diyabetik komplikasyonlarda temel bir rol oynadığı kabul edilmektedir(11,12).



Şekil 2.5. : RAGE Varyantları(96)

Tablo 2.3. RAGE Ligandların klinik Özellikleri(97)

RAGE ligandları	klinik Özellikler
AGEs	Diyabetik ve üremik komplikasyonlar, Ateroskleroz, Yaşlanma
S100	İnflamatuvar yanıt, romatoid artrit, İnflamatuvar barsak hastalığı, multipil skleroz, ateroskleroz
HMGB-1	Santral sinir sisteminin Ontojenezi, tümör invazyonu, angiogenez ve metastaz
B Sheet Fibril	Alzheimer hastalığı, amiloidoz
B2-integrin Mac-1	Lökosit yapışıklığı, inflamatuvar yanıt

Doğal bir şekilde gelişen çözünür RAGE (sRAGE) lerin çeşitleri (Splice Variants) saptanmıştır ve RAGE aktivitesinin endojen inhibitörü olarak görev yapmaktadır (90,98,99).

Gelişmiş glikasyon ürünlerinin reseptörü (RAGE), ilk başta, AGE'lere bağlanabilme özelliğiyle bilinmekte. AGE'ler lipit ve proteinlerin enzimatik olmayan glikasyon ve oksidasyon sonucu oluşmakta (100,101). Normal yaşlanmada bu süreç oluşur, ancak diyabette bu süreç, özellikle hiperglesimi etkisiyle, önemli ölçüde hızlanır (69). AGE/RAGE etkileşimi diyabetin patofizyolojisinde rolünün olduğuna inanılmaktadır(82,83). Diyabetik hasta damarlarında, monosite ve podositelerde, AGE'ler ve RAGE'ler dolaşmaktadır(102-105). Bazı çalışmalarda diyabeti olan Kemirgen hayvanlarda, antikor ile RAGE'yi bloke etmek damarlarda aterosekleroz lezyonun oluşumunu durdurmuştur ve yara iyileşmesine yardımcı olmuştur(103,105-107). Bir deneyde RAGE'den yoksul farelerde nefropati oluşturmak başarısız olmuştur(108), bunun aksine aşırı RAGE varlığı bir başka çalışmada, diyabetik nefropati ve retinopatiye yol açmıştır (109,110).

RAGE, aynı zamanda amiloitte karakterize olan fibrinlerin *B*-katman reseptörüdür. Amiloid-*B* (A-*B*) peptide, Alzheimer hastalığında var olan nörodejeneratif plakların birincil bileşenidir. Alzheimer hastalığında, beyinde RAGE seviyesinin yüksek olduğu görülmüştür (95,111). A-*B* peptide ile endotel hücre, nöronlar ve mikroglia üzerindeki RAGE'lerin etkileşimi, reaktif oksijen türleri (ROS) oluşturmaya ve pro-inflamatuvar faktörler üretmesine yol açar, bu da Alzheimer hastalığındaki alta yatan nörodejeneratif mekanizmasıdır (95). RAGE'nin, HMG-1 (High Mobility Grup box 1) ligandı ile etkileşimi, hücre motilitesini kontrol etmektedir. Hayvan modellerinde HMG-1/RAGE fonksiyonunu bloke etmek, tümör büyümesi ve metastazını baskılamaktadır (92,112,113). S100 protein ailesinden birkaç üye RAGE ligandıdır ve Tümör Nekroz Faktör (TNF) gibi, pro-inflamatuvar sitokinleri indükler (114,115). sRAGE başarılı bir şekilde AGE'lere bağlanıp antagonist rolü oynamaktadır (116), böylece hücre yüzeydeki reseptörler ile yarışıp RAGE aracılı etkileri ortadan kaldırmaktadır(117).

2.2.2.4. Diyabetik kardiyomyopatiye RAGE'nin etkisi

RAGE, Diyabette oluşan komplikasyonlarının modülatörü olarak tanılmaya ilgi çekmekte (118). Diyabetik hastalarda, diyabetik kardiyomyopati sonucu kalp yetmezliğinin, yüksek olasılık koroner arter hastalığı ve hipertansiyondan bağımsız olarak gelişebilmektedir. RAGE aktivasyonu ile büyüme faktörünün salgılanması beraberinde RAGE ligandların katılması ve ROS oluşumu, anjiogenez ve endotel disfonksiyonunu indükler ve kalp fonksiyonunu etkileyebilir(119-122). RAGE aktivasyonu, diyabetik mikroanjiyopatiye ve kardiyak disfonksiyonuna yol açmaktadır (123,124). Yaşlanmakla RAGE artmakta (125-128), ancak diyabetik kalpte bunun ne düzeyde olduğu belirsizdir. RAGE'lerin birçok ligandları vardır, AGE'ler ve pro-inflamatuvar ligandları gibi. Diyabetik hastalarda, hiperglisemiye ve oksidatif stresse bağlı bu ligandlar, daha hızlı bir şekilde oluşmaktadır (129,130). AGE'lerin çapraz bağ oluşumu, direkt olarak proteinlerin yapı ve fonksiyonunu etkileyip diyabetik kardiyomyopatinin gelişimine yol açmaktadır. Aynı zamanda AGE'lerin çapraz bağlantısını engellemek ya da var olanı kırmak kardiyak disfonksiyonunu düzeltmektedir (122,125,131,132). Ancak RAGE aktivasyonunu engellemek kardiyak fonksiyonunu düzeltebilme etkisi bilinmemektedir. RAGE aktivasyonu, kollajen AGE oluşumunu artırır, bu da miyokardın sertliğini artırır, aynı zamanda da kompliyansını azaltır (48,132). Bu bilgiler, diyabetik kardiyomyopatinin oluşumunda RAGE'nin önemli bir patojenetik faktör olma teorisini desteklemektedir (133). Ancak bugüne kadar çözünür RAGE'nin biyobelirteç olarak kardiyovasküler hastalığın varlığı ve ciddiyetinde yüksek (134) ve ya düşük (135) olması ile ilgili karışık sonuçlar belirlendi.

2.2.2.4.1. Kardiyovasküler Hastalıklarda bir Biyobelirteç Olarak

sRAGE'nin Düzeyi

Yakın zamanlarda, çözünür RAGE (sRAGE) seviyesi ile vasküler hastalıkların arasındaki ilişkiyi değerlendiren çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Falcone ve arkadaşları (135) 2005 yılında diyabeti olmayan erkeklerde, ilk kez insanlarda sRAGE ile ilgili

bir çalışma yapmışlar. İtalyan hastalarda anjiyografik olarak koroner arter hastalığı tanısı konan hastalarda sRAGE seviyesine bakmışlar. Düşük RAGE seviyesi, başka vasküler hastalık risk faktörlerinden bağımsız olarak, koroner arter hastalığı için yüksek risk olarak saptanmıştır (135). Başka çalışmalarda da vasküler hastalık ya da vasküler risk faktörlerinin sRAGE seviyesinin düşük olması ile ilişkili bulunmuştur. Bunlardan, esansiyel hipertansiyon (136), kardiyovasküler hastalık risk skorlaması (137), oksidatif stres (138), hiperkolesterolemi (139), vasküler demans (140), aterotrombotik inme (141), tip1 ve tip2diyabet hastalıklarıdır(137). Ancak bu yayınların aksine, Japon'larda, diyabet ve koroner arter hastalığında sRAGE seviyesinin yüksek olduğuna dair çalışmalar yapıldı ve yayınlandı (142,143). Koyama ve arkadaşları 2008 yılında yaptıkları çalışmada, sRAGE seviyesinin Kalp yetmezliği şiddetiyle ilişkili olduğu ve kalp yetmezliği için bağımsız bir pridetör olduğunu düşünmüşler (144). Nakamura ve arkadaşları bir başka çalışmada, tip 2 diyabetik hastalarda sRAGE'nin seviyesi diyabet olmayanlara göre daha yüksek ve koroner arter hastalığı varlığıyla ilişkili olduğunu saptamışlar (145). 2010 yılında Sergio ve arkadaşlarının İspanyada yaptıkları bir çalışmada, kalp yetmezliği hastalarında, kanda sRAGE seviyesinin, iskemik etiyoloji ve koroner arter lezyonun derecesiyle ilişkili olduğunu ve sRAGE'nin, AGE seviyesinden bağımsız olarak, kalp yetmezliği şiddeti ile ilgili bir belirteç olarak kullanılabileceğini savunmuşlar (146). Aynı yılda Nin ve arkadaşları tarafından yayınlanan, Hollanda da 12 yıl takipli bir çalışmada, tip 1 diyabette yüksek sRAGE seviyesi, fatal ve non-fatal kardiyovasküler hastalıkları ve mortalite ile ilişkili olduğunu bulmuşlar (147). The Collaborative Atorvastatin Diyabetes Study (CARDS) Çalışmasından analiz edilen 2011 yılında Colhoun ve arkadaşlarının yayınladığı, tip 2 diyabetik hastalarda, yüksek sRAGE seviyesi koroner arter hastalığı ile ilişkili ancak inme ile ilişkisiz saptamışlar (134). Ocak 2013'te yayınlanan, Japon nüfusunda ortalama 5.6 yıl takip süresi olan bir çalışmada, sRAGE düzeyinin yüksek olması, tip 2 diyabeti olan Japon hastaların, kardiyovasküler riskini artırmaktadır (148).

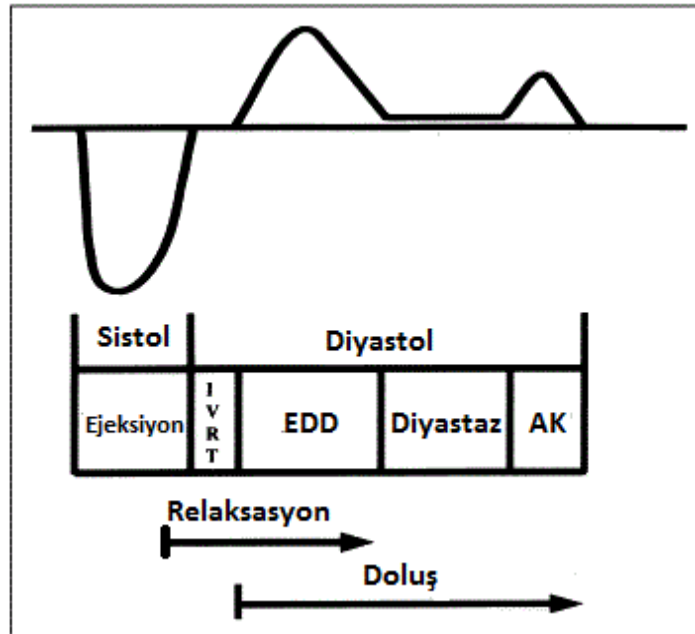
Görüldüğü gibi kardiyovasküler hastalığın varlığı ve şiddetini gösteren çalışmalarda, bir biyobelirteç olarak, sRAGE seviyesinin yüksek ve ya düşük olmasıyla ilgili karışık sonuçlar elde edilmiştir.

2.3. Diyabette Diyastolik Fonksiyon:

Bir ya da her iki ventrikülde, ventriküller doluşa karşı direnç gelişmesi sonucu basınç-volüm ilişkisinin bozulması diyastolik disfonksiyonu olarak tanımlanır (149). Diyastolik disfonksiyonu, diyastol sırasındaki relaksasyon anormallikleri ve/veya LV restriksiyonu sonucu ortaya çıkar. Diyastolik kalp yetersizliği kapak hastalıkları olmaksızın korunmuş LV sistolik fonksiyonlarıyla birlikte kalp yetersizliği belirti ve bulgularının olması olarak tanımlanır. Diyastolik disfonksiyonu olan pek çok hasta asemptomatiktir. Hastaneye yatırılan ve polikliniklere başvuran 70 yaş üstündeki hastalarda diyastolik kalp yetersizliği prevalansı % 50'ye ulaşmaktadır (150,151).

2.3.1. Diyastolun evreleri

ventriküller diyastol dört evreye ayrılır: (1) izovolümetrik relaksasyon, (2) erken LV doluşu, (3) diyastaz ve (4) atriyal kontraksiyon sırasında doluş (Şekil 2.6.).



Şekil 2.6. Diyastol Evreleri(152)

AK: Atriyal kontraksiyon, EDD: Erken diyastolik doluş, IVRT: izovolümetrik relaksasyon zamanı

Miyokardiyal Relaksasyon

Miyokardiyal relaksasyon aort kapağının kapanması ile başlar, mitral kapağın açılması ve kanın LV'ye hızlı doluşu sırasında da devam eder. Normal bir ventrikülde kontraksiyon tamamlandığında, ventrikül relaksasyonu sırasında LV basıncı hızla düşmeye başlar. LV basıncı LA basıncının altına düşünce, LA'dan LV'ye doğru olan akım, transmitral akım hızı eğrisini oluşturur (153). Bu sırada devam eden relaksasyon ve ventrikülün emme kuvveti etkisi nedeniyle LV basıncı düşmeye devam eder. Erken diyastol de LV basıncı minimum seviyeye iner (154).

Hızlı Doluş

Bu periyot mitral kapağın açılmasından ventriküller doluşun pik düzeye çıktığı süreye kadar olan dönemi kapsar. Bu dönem miyokard relaksasyonundan, LA ile LV arasındaki basınç gradiyentinden (155), miyokardiyumun pasif kompliyansından ve veskoelastik kuvvetten etkilenir (156).

Diyastaz (Yavaş Doluş)

Bu evre hızlı doluş evresini takiben ortaya çıkar. Bu fazda kan periferiden sağ ventriküle ve akciğerlerden sol ventriküle akar. ventriküller doluşa katkı yapan bu küçük ve yavaş akım; kademeli olarak atriyal, ventriküller ve venöz basınçlar ile ventrikül volümü tarafından belirlenir. Bu noktada miyokardiyal relaksasyon durmuştur. Daha fazla kavite genişlemesi pasif kompliyansla ve miyokard sertliğinin izin verdiği ölçüde düzenlenmektedir. Mid diyastol sırasında LA ve LV basınçları eşit olmasına rağmen ileriye kan akımı eylemsizlik kuvveti nedeniyle devam eder (157).

Atriyal Kontraksiyon

Diyastol sonunda atriyum kontraksiyonu ile ventrikül volümünde ve basıncında bir miktar artış olur. Atriyal kontraksiyon diyastolik doluşa yaklaşık olarak % 20-25 katkı sağlar. Fakat diyastolik disfonksiyonu derecesine göre bu katkı % 40'a kadar da yükselebilir (158). Atriyal kontraksiyonun ventriküller doluşa kazandırdığı miktar

altta yatan ventriküller kompliyansa, atriyum kasılmasına ve atriyal kasılmanın başlangıcındaki LV basıncına bağlıdır (159). Atriyal kasılma sırasındaki LV basıncı veya LV kompliyansındaki azalma atriyal katkıyı azaltır.

2.3.2. Diyastolik Fonksiyonların Transtorasik Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi

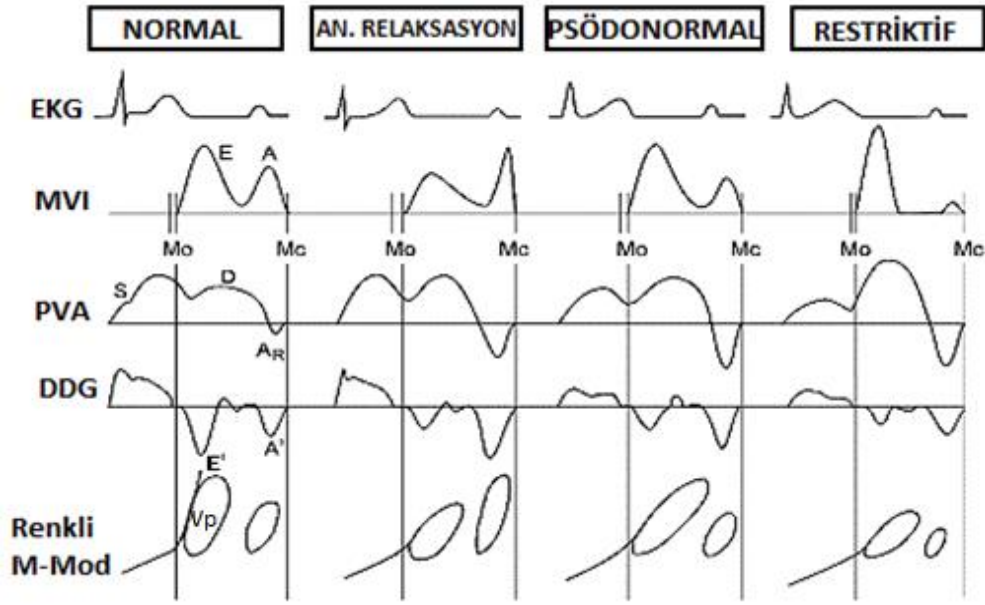
Transtorasik ekokardiyografide hem M-Mod ve 2 boyutlu görüntüler hem de Doppler görüntüleme ile miyokard fonksiyonlarıyla ilgili önemli bilgiler elde edilebilmektedir. Özellikle diyastolik LV fonksiyonlarını değerlendirmede rutin bir uygulama olan mitral diyastolik akımın konvansiyonel nabız dalga (PW) Doppler ile incelenmesine ek olarak önyük ve art yükten bağımsız olması nedeni ile doku doppler görüntüleme (DDG) metodu da LV'nin diyastolik fonksiyonlarını belirlemede yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (160). LV diyastolik doluşu, miyokardiyal gevşeme (relaksasyon), kompliyans, kardiyak ritim ve perikardiyal kompliyans gibi pek çok faktörden etkilenir.

Diyastolik doluş sıklıkla erken transmitral akım tepe hızı (E), geç doluş tepe hızı (A), E/A oranı, E dalgasının tepe noktasından bazal çizgiye ulaşması için geçen süre olan deselerasyon zamanı (DT) ve aort kapağının kapanmasından mitral kapak açılmasına kadar geçen süre olarak tanımlanan izovolümetrik relaksasyon zamanı (IVRT) temel alınarak sınıflandırılır. Ekokardiyografi ile diyastolik doluşun kapsamlı değerlendirilmesi ve doluş basınçlarının tahmin edilmesi için DDG, pulmoner ven ve hepatic ven Doppler incelemelerinin yapılması ve mitral akım yayılma hızının (Vp) renkli M-Mod ile değerlendirilmesi gerekir (Şekil 2.7.). Global diyastolik fonksiyonu yansıtan mitral akım PW Doppler hızları henüz değişmemişken, DDG ile bölgesel diyastolik fonksiyon bozukluğu saptanabilmektedir. DDG'de primer ölçümler; sistolik (S), erken diyastolik (E') ve geç diyastolik (A') mitral anüler hızları içerir. Global LV diyastolik fonksiyonun değerlendirilmesi için mitral anülüs septal ve lateral taraflarında doku Doppler sinyallerinin ölçülmesi ve ortalamasının alınması tavsiye edilir. Oranlar E'/A' ve E/E' oranını içerir (161). E/E' oranı LV doluş basınçlarının tahmininde önemli rol oynar.

Hafif derecede diyastolik disfonksiyonu (anormal relaksasyon, Evre 1) olan hastalarda; mitral E/A oranı <0.8 , DT >200 msn, IVRT >100 msn, pulmoner venöz akımda görülen baskın akım sistolik akım ($S>D$), anüler E' <8 cm/sn ve E/E' <8 (septal ve lateral) ve mitral Vp <50 cm/sn'dir. Uzun süreli hipertansiyon ya da hipertrofik kardiyomyopati gibi ciddi miyokardiyal relaksasyon bozukluğu olan bazı hastalar haricinde E/A oranı <0.8 olduğu çoğu durumda ortalama LA basıncı artmamıştır. Erken relaksasyon aktif bir olaydır ve bu evrede metabolik değişiklikler fibrozisten daha önemlidir.

Orta derecede diyastolik disfonksiyonu (Evre 2, psödonormal) olan hastalarda mitral E/A oranı 0,8-1,5 arasında olur ve DT normal değerlerine (160-200 msn) döner. Valsalva manevrası (ön yükü azaltmak için) sırasında E/A oranı ters dönerek 0,5 veya altına düşer (162). Bu evrede orta derece fibrozisten ve sol atriyum basıncında yükselme izlenir. E/E' (ortalama) oranı 9-12 arasında ve E' <8 cm/sn'dir. Pulmoner venöz akımda $S<D$ 'dir ve mitral Vp de yavaşlamaktadır. Evre 2 diyastolik disfonksiyonu, LV doluş basınçlarında hafif-orta artış ile relaksasyonda bozulmayı temsil eder. Diyastolik fonksiyonlar bozulurken, sol ventrikül (LV) erken diyastolik doluşu azalır, relaksasyonda uzama izlenir. Sol atriyum (LA) basıncı yükselirken E dalgası normale döner ve restriktif doluş örneği izlenene kadar normal görünüm verir (pseudonormal).

Ciddi diyastolik disfonksiyonu (Evre 3, restriktif diyastolik doluş) LV kompliyansının azalıp LA basıncının belirgin arttığı durumlarda izlenebilir. IVRT <60 msn, E/A oranı >2 , DT <160 msn, ortalama E/E' oranı >13 (ya da septal E/E' >15 ve lateral E/E' >12) olur ve restriktif LV doluşu meydana gelir. Restriktif doluş izlendiğinde, ciddi fibrozis, LA basıncı belirgin yükselmiştir ve kalp yetmezliği semptomları izlenmeye başlamıştır.



Şekil 2.7. Transtorasik ekokardiyografi ile diyastolik disfonksiyonun sınıflandırılması(163)

Değerlendirme esnasında hastaların yaşı ve kalp hızları (mitral E, E/A oranı ve mitral anüler E' kalp hızının artışı ile azalır) göz önünde bulundurulmalıdır. Kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan 60 yaş üstü bireylerin çoğunda E/A oranı <1 ve DT >200 ms'dir. Bu tür değerlerin kardiyovasküler hastalık göstergelerinin yokluğunda (örnek: LV hipertrofisi) yaşa göre normal olduğu düşünülebilir.

Diyabetes mellituslu hastalarda kardiyomyopatinin varlığı klinik ve patolojik çalışmalarla gösterilmiştir (2,3). Diyabetik hastalarda, diyabetin komplikasyonu ya da kardiyovasküler hastalığı olmaksızın, diyastolik disfonksiyonun varlığı, diyabetik kardiyomyopatinin sol ventriküldeki erken fonksiyonel belirtisidir (164). Uzamış IVRT, gecikmiş mitral kapak açılması, hızlı diyastol doluşun bozulması, sol ventrikül doluşu için artiyum desteğinin artması ve mitral E/A oranının azalması, sol ventriküller diyastolik disfonksiyonunun bulgularındandır. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu diyabetik hastalarda erken değişikliklerden biridir, yaklaşık %47 -%75 asemptomatik hastalarda görülür (37,38,39)(4). Sintigrafik ve ekokardiyografik çalışmalar ortaya koymuştur ki konjestif kalp yetmezliğinin henüz gelişmediği erken

dönemlerde, öncelikle sol ventrikül diyastolik fonksiyonları bozulmaktadır (165-167).

Diyabetik olgularda diyastolik fonksiyon parametreleri hayvan çalışmalarındaki sonuçlar ile benzerlik göstermektedir. LV ejeksiyon ve preejeksiyon zamanı azalır, preejeksiyon zamanının ejeksiyon zamanına oranı artar. Diyastolik akım şekilleri, relaksasyon ve/veya kompliyans bozukluğuna bağlı olarak genellikle bozulur. İyi kontrollü tip 2 diyabette, klinik olarak kalp hastalığı izlenmeden, diyastolik disfonksiyonu sık olarak görülür. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) (168) çalışması gösterdi ki mikroalbuminurinin varlığı konjestif kalp yetmezliği riskini artırmaktadır. Bu nedenle diyabette mikroalbuminurinin varlığı ve ya gelişmesinde, hasta asemptomatik olsa bile, ekokardiyografi yapılırken DDG ile LV diyastolik fonksiyon bakılmalıdır. Hem tip 1 hem de tip 2 diyabette, sistolik ve diyastolik fonksiyonları değerlendiren çalışmalarda, tip 2 diyabette prekilinik değişikliklerin daha belirgin olduğu ortaya konulmuştur (169,170). Sistolik fonksiyonu değerlendirmek için daha duyarlı olan preejeksiyon zamanının oranı, ejeksiyon fraksiyonu değişiminden bozulabilir. Diyabetik olgularda diyastolik fonksiyonlarda değişiklik izlenmeyen çalışmalar da vardır (171). Bu çalışmalar tip 1 diyabeti olan insülin kullanan olgularda yapılmıştır. İnsülinin koruyucu etkisi ve insülin direncinin olmaması bu çalışmada fark izlenmemesini açıklayabilir (171).

2.3.3. Yapısal değişiklikler ile sol ventrikül disfonksiyonu arasındaki ilişki

Diyabetik miyokartta fonksiyonel değişiklikler yapısal değişiklikler ile birlikte, bu yapısal değişiklikler kardiyak hemodinamisinin daha da bozulmasında etkin olabilir. Diyabetik hastaların noninvasif olarak değerlendirildiğinde, özellikle hipertansiyon varlığında sistolik ve diyastolik fonksiyonlarda bozulma izlenmiştir. Das va ark.'nın (172) çalışmasında, miyokard disfonksiyonun interstisyumda glikoprotein birikimine ve interstisyel fibrozise bağlı olduğu ileri sürülmüştür.

Sistolik fonksiyon, miyosit kaybına ve hasarına bağlı olabilir. Miyosit hücre ölümü ve hasarı, kontraktiliteyi azaltıp, LV ejeksiyon fraksiyonunu düşürebilir. Bazı olgularda istirahat fonksiyonunun normal olması, egzersiz sırasında sistolik fonksiyonların bozulması, sınırlı miyosit kaybına bağlı kontraktıl rezervin yetersizliğini düşündürmektedir. Diyabetik hastalarda sol ventrikül fonksiyonlarının geçici ve geri dönüşümlü olarak bozulması, diyabet kontrolünün etkili olabileceğini ortaya koymuştur.

Diyastolik disfonksiyonun kollajen birikimi ve miyosit hasarından kaynaklanması olasıdır. Yaşla birlikte kollajen birikimin artması, diyabette diyastolik disfonksiyonunun daha sık görölmesini açıklayabilir. Ayrıca kötü glisemik kontrolde etken olabilir. Diyabetin erken evrelerinde miyokartta yapısal değişiklikler belirgin değildir ve bu değişiklikler miyosit hasarına bağlanmaktadır. Zamanla kolajen birikimi artmakta ve diyastolik disfonksiyonu gelişiminde rol oynamaktadır. Bu kronik değişikliğin, glukoz düzeylerine kalbin verdiği akut tekrarlayıcı cevaptan kaynaklandığı düşünölmektedir(173).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Çalışmaya Nisan 2012 ve Aralık 2012 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Anabilim Dalı'na tip 2 DM tanısıyla başvuran, ve sol ventrikül fonksiyonunu etkiyebilecek KAH, HT, KKY, Kapak hastalığı, Aritmi ve benzeri kalp veya akciğer hastalığının klinik, ekokardiyografik ve gerektiğinde anjiyografik kanıtları olmayan, asemptomatik 18-50 yaşları arasında 40 “Tip 2 diyabetik” hastalar alındı. Kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyet benzer 40 sağlıklı birey çalışmaya alındı.

Çalışmaya alınan tüm hastaların ve kontrol grubunun ayrıntılı öyküleri alınarak kardiyovasküler öyküleri ve risk faktörleri sorgulandı. Yaş, cinsiyet, boy, kilo özellikleri ve VKİ değerleri kaydedildi. Fizik muayeneleri, tam kan sayımları ve rutin biyokimya incelemeleri yapıldı. Tüm hastalara EKG, TTE ve Treadmill Efor testi yapıldı. Efor testi pozitif olanlara koroner arter hastalığını ekarte etmek için BT koroner anjiyografi ya da konvansiyonel KAG yapıldı.

Yapısal kalp hastalığı, koroner arter hastalığı, romatizmal kalp hastalığı, kardiyomyopatisi, orta ve ciddi kapak hastalığı, tiroit fonksiyon bozukluğu, akciğer hastalığı, hipertansiyonu, Alzheimer hastalığı, hepatik ve renal fonksiyon bozukluğu, malignitesi, bağ doku hastalığı, akut ya da kronik inflamatuvar hastalığı olanlar, anti-inflamatuvar ve antiaritmik ilaç kullananlar çalışmaya alınmadı.

3.2. Yöntem

3.2.1. Transtorasik Ekokardiyografi

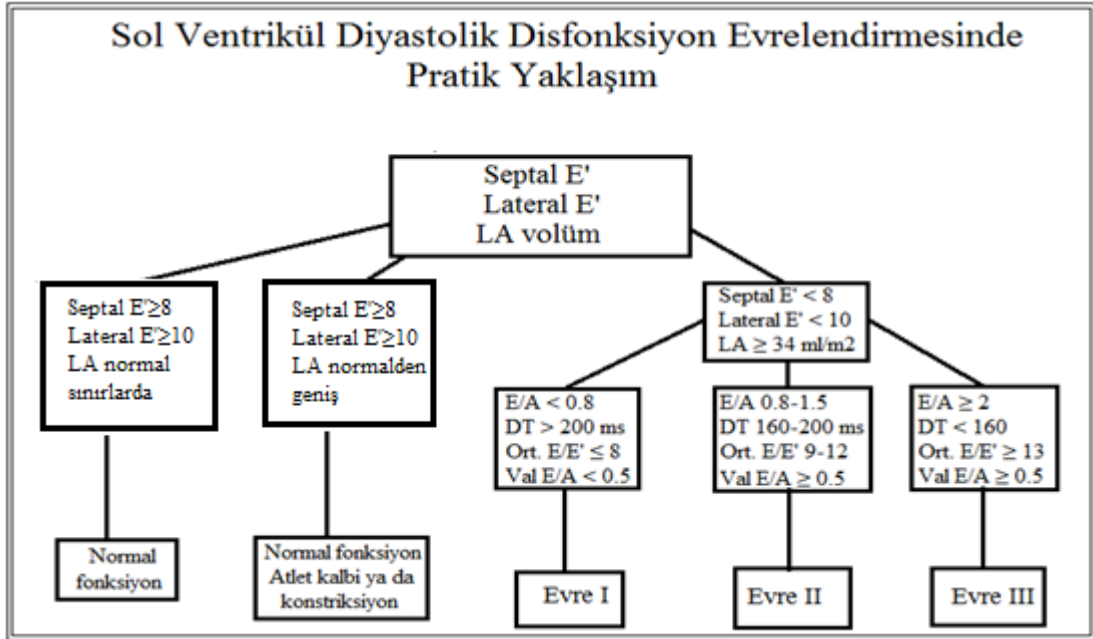
Tip 2 DM hastaları ve kontrol grubuna General Electric Vingmed System Five ekokardiyografi cihazı ile 2,5 Mhz transdüser kullanılarak sol yan yatar pozisyonda, EKG monitörizasyonu eşliğinde TTE (Transtorasik Ekokardiyografi) yapıldı. Tüm olgularda parasternal uzun eksen, parasternal kısa eksen, apikal dört boşluk ve apikal beş boşluk görüntüleri alındı. M mod ekokardiyografik, iki boyutlu ekokardiyografik, PW Doppler, renkli Doppler, PW doku Doppler ekokardiyografik değerlendirmeler

yapıldı. LA ve aort çapları, M-mode ekokardiyografi kullanılarak parasternal uzun aks görüntülerden ön kenardan ön kenara mesafe olarak ölçüldü. LV sistol ve diyastol sonu çapları, interventriküler septum (IVS) ve arka duvar (PD) kalınlıkları ile LV ejeksiyon fraksiyonu (EF) parasternal uzun akstan M-mod ekokardiyografi ile ölçüldü. Ekokardiyografik ölçümler Avrupa ve Amerika Ekokardiyografi Derneklerinin önerdiği kriterlerbaz alınarak yapıldı(174,175).

Diyastolik fonksiyonların saptanması aşamasında PW Doppler kursorü apikal dört boşluk kesitlerde mitral anüler çizginin 1 cm üstüne konularak transmitral akım örnekleri 100 mm/sn hızında yazdırıldı. Ekspiryum sonundaki en az 3 farklı akım örneklerinin ortalaması alınarak, E dalga ve A dalga tepe hızları, E/A oranı, DT ve IVRT sürelerinin ölçümleri yapıldı.

3.2.2. Doku Doppler Görüntüleme

Apikal dört boşluk görüntüde 5 mm'lik doku Doppler örnek hacmi mitral anülüsün septal ve lateral kenarlarına yerleştirilerek ölçümler yapıldı. Erken diyastolik tepe (E'), geç diyastolik tepe (A') ve sistolik akım tepe (S) hızları ölçüldü. Diyastolik disfonksiyonunu saptamak ve evrelendirmek için E/A, DT, IVRT, E' ve E/E' ölçümleri Amerikan ve Avrupa Ekokardiyografi Derneklerinin önerdiği kriterlere göre yapıldı ve değerlendirildi (175).Şekil 3.1.



Ort: Ortalama, LA: Sol atriyum, Val: Valsalva

Şekil 3.1. Diyastolik Disfonksiyonun Evrelendirme Şeması (176)

3.2.3. Treadmill Efor Testi, BT ve Konvansiyonel KAG

Koroner arter hastalığını dışlamak için, çalışmaya alınan tüm tip 2 diyabet hastalara standart Bruce protokolü uygulanarak egzersizli Efor Testi yapıldı. Efor testi pozitif olan 7 hastada, yine koroner arter hastalığını dışlamak için dördüne BT koroner anjiyografi, üçüne de konvansiyonel koroner anjiyografi yapıldı. Bu 7 hastanın anjiyografik sonuçları normal geldi ve çalışmaya alındılar.

3.2.4. sRAGE Düzeylerinin Ölçülmesi

Kanda dolaşan sRAGE düzeyini ölçmek için, hastalardan serum örnekleri alındı, santrifüje edilip, serumlar -80 derece saklandı. Quantikine human RAGE Immunoassay (Total sRAGE assay R&D Systems Minneapolis, USA) Kiti kullanılarak, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında, ELISA (Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay) yöntemi ile tüm kan örnekleri 2 kez çalışıldı ortalama değer alındı.

3.3. Etik

Çalışmamız, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak düzenlenmiş olup çalışma protokolü için Hacettepe Üniversitesi Etik Kurulu onayı alınmıştır (Karar no: LUT 12/70 - 17). Çalışmaya katılan tüm bireylerden aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) ve Medcalc 11.4.2 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenlerden normal dağılım sergileyenler ortalama±standart sapma olarak, normal dağılım sergilemeyenler ortanca (medyan) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. İki grup karşılaştırmalarında normal dağılım sergileyen sayısal değişkenlerin analizinde bağımsız örneklem için t-testi ve normal dağılım sergilemeyen sayısal değişkenlerin analizinde Mann-Whitney U testi tercih edildi. İki'den fazla grupların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Testi kullanıldı ve anlamlı bulunan değişkenlerde ikişerli gruplar arası kıyaslama Bonferroni Düzeltmeli Mann-Whitney U Testi kullanılarak yapıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare testi ve Fisher'in kesin Ki-kare testi kullanıldı. Tip2 diyabet oluşmasını ve diyastolik disfonksiyonu oluşmasını etkileyen risk faktörlerini değerlendirmek için tek değişkenli lojistik regresyon analizi kullanıldı ve anlamlı bulunan risk faktörleri çok değişkenli lojistik regresyon modeline dâhil edildi. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde anlamlı bulunan bağımsız öngördürücülerin kestirim değerleri ROC eğrisi ile analiz edildi. sRAGE ile ilişkili olduğu düşünülen parametrelerin tespitinde pearson ve spearman korelasyon analizi kullanıldı ve anlamlı bulunan risk faktörleri çok değişkenli doğrusal regresyon analizine dahil edildi.

İstatistiksel analizlerde $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 18-50 yaşı arası, tip 2 diyabet tanısı konan 40 hasta ile kontrol grubu olarak 40 sağlıklı birey alındı. Tip 2 diyabet tanısı konan hastaların %50'sinde (n=20) diyastolik disfonksiyonu varlığı tespit edildi ve diyastolik disfonksiyonu evreleri açısından incelendiğinde tip 2 diyabet tanısı alan hastaların %40'nın Evre1 ve %10'uun Evre 2 diyastolik disfonksiyonu grubuna girdikleri gözlemlendi (p<0.001).

Tip 2 Diyabet hastaları ile kontrol grubunun yaş ortalamaları birbirine benzerdi (p>0.233). Gruplar arasında cinsiyet dağılımı, alkol tüketimi ve sigara kullanımı benzerlik göstermekteydi (p>0.05). Tip 2 diyabet hastalarında vücut yüzey alanı, vücut kitle indeksi ve bel kalça oranı kontrol grubuna kıyasla daha yüksekti (p<0.05). Açlık kan şekeri ve HbA1C, Tip 2 diyabet grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti (p<0.05)(Tablo 4.1).

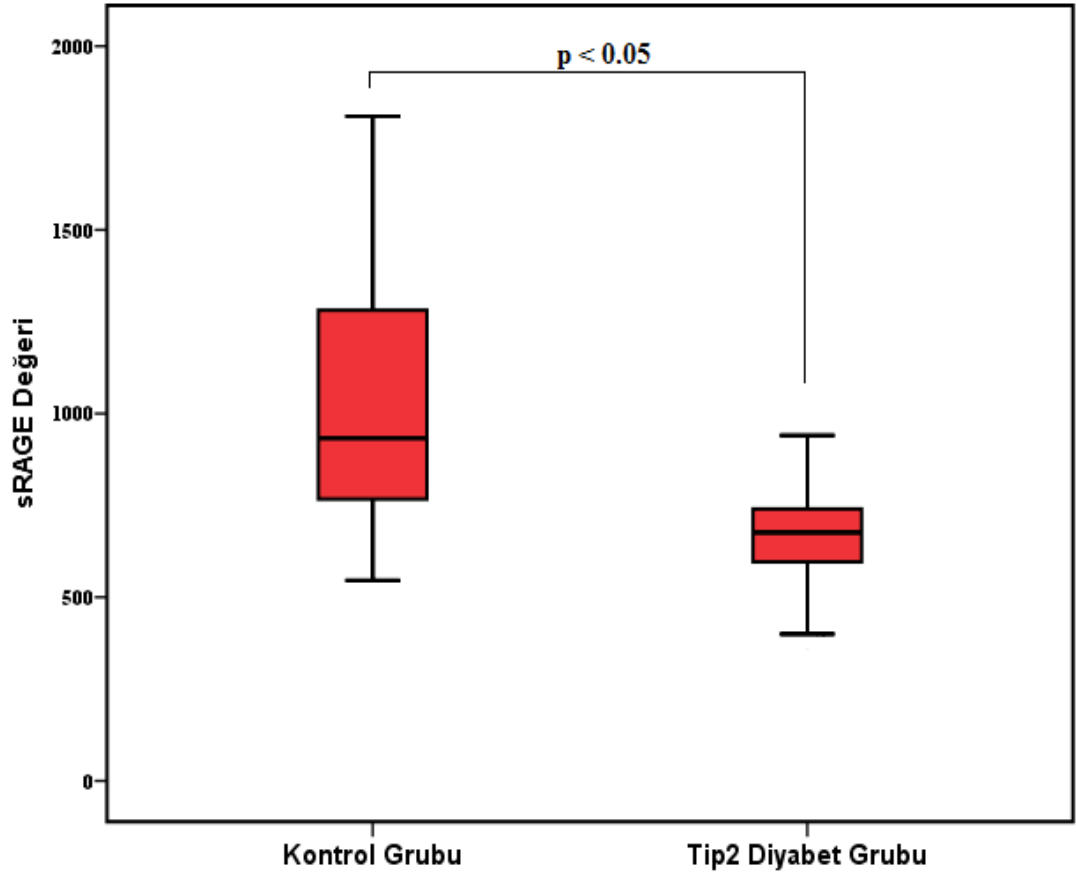
Tip 2 Diyabet grubunda Total Kolesterol, TG, LDL kolesterol, HDL kolesterol parametreleri ile ALT, AST, kreatinin, üre, ürik asit, sistolik ve diyastolik kan basıncı parametreleri kontrol grubuyla benzerlik göstermekteydi (p>0.05).Tip 2 Diyabetik hastalardan, 33 kişi oral antidiyabet ve 7 kişi ise insülin tedavisi kullanmaktadır. Tip 2 diyabetik hastaların idrar örneklerinde albüminüri saptanmadı. Olguların Bazal Özellikleri (Tablo 4.1)'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Olguların Bazal Karakteristikleri

Değişkenler	Kontrol (n=40)	Hasta (n=40)	p Değeri
Yaş (yıl)	41.05±8.5	43.28±7.9	0.233
Cinsiyet (kadın)	24 (%60.0)	21 (%52.5)	0.499
VYA (m ²)	1.84±0.2	1.92±0.2	0.045*
VKI (kg/m ²)	27.17±3.2	30.37±4.7	0.001*
Bel Kalça Oranı (cm)	0.88±0.06	0.92±0.04	0.002*
Diyabet Süresi (yıl)	-	2 (0.5-9)	-
Alkol	-	2 (%5.0)	0.152
Sigara	6 (%15.0)	7 (%17.5)	0.762
SKB (mmHg)	120 (100-140)	125 (100-140)	0.878
DKB (mmHg)	75 (60-85)	75 (60-85)	0.728
Glukoz (mg/dl)	85.5±8.2	147.09±53.4	0.001*
HbA1C	5.01±0.6	7.13±1.6	0.001*
TK (mg/dl)	200.7±31.9	187.1±36.3	0.079
TG (mg/dl)	121.5 (39-395)	128 (40-330)	0.977
LDL (mg/dl)	124.6±30.3	116.07±33	0.232
HDL (mg/dl)	49.59±14.7	49.42±13.4	0.957
Kreatinin (mg/dl)	0.8 (0.52-1.16)	0.79 (0.48-1.09)	0.567
Üre (mg/dl)	12.95±2.9	13.57±2.6	0.319
Ürik Asit (mg/dl)	4.71±1.1	4.95±1.3	0.365
ALT Değeri (U/L)	15.5 (7-45)	16.8 (6-48)	0.311
AST Değeri (U/L)	18 (10-44)	20 (10-38)	0.201
İdrar Albüminüri	-	-	
Diyabet Tedavi Türü			
OAD	-	33 (%82,5)	
İnsülin	-	7 (%17,5)	
sRAGE (pg/ml)	1044.88±344.6	676.74±128.2	0.001*
Diyastol Disfonksiyonu			
Yok	40 (%100)	20 (%50)	
Var	-	20 (%50)	0.001*
Evre 1 Diyastol Disfonksiyonu	-	16 (%40)	
Evre 2 Diyastol Disfonksiyonu	-	4 (%10)	

VYA: Vücut yüzey alanı, VKİ: Vücut kitle indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, HbA1c: Hemogloblin A1c, TK: total kolesterol, TG: Trigliserid, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, sRAGE: Soluble Receptors for Advanced Glycation End Products.

sRAGE düzeyi ortalaması tip2 DM hasta grubunda kontrol grubundan daha düşüktü ($p < 0.05$). Tablo 4.1, Şekil 4.1.



Şekil 4.1. Gruplar arası sRAGE Düzeyleri

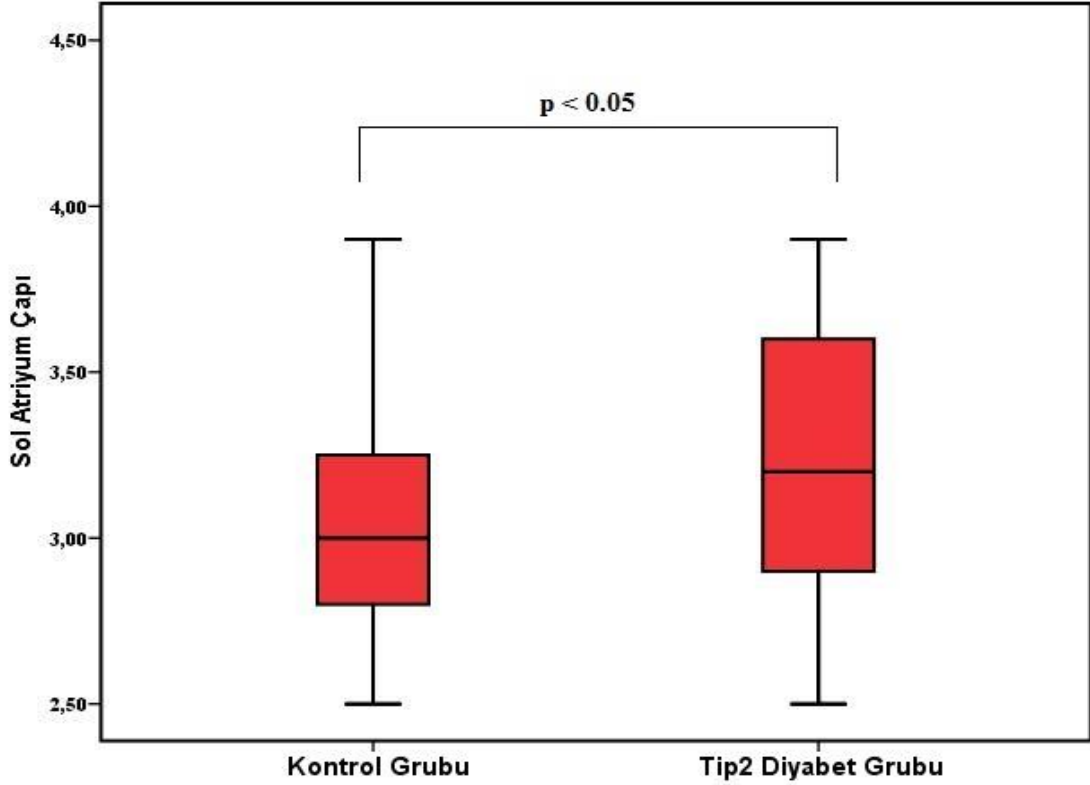
Bazal ekokardiyografik bulgulardan sol atriyum çapı hariç kontrol grubu ile Tip2 diyabet grubu arasında farklılık gözlenmedi ($p>0.05$). Kontrol grubu ile Tip 2 diyabet grubuna ait bazal ekokardiyografik bulgular tablo 4.2.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Bazal Ekokardiyografik Bulgular

Değişkenler	Kontrol (n=40)	Hasta (n=40)	p Değeri
LVDSÇ (cm)	4.59±0.4	4.55±0.4	0.658
LVSSÇ (cm)	2.87±0.3	2.81±0.3	0.374
EF (%)	67.0±4.2	66.88±3.8	0.891
FK (%)	36.65±3.9	36.55±3.2	0.902
IVS (cm)	0.8 (0.7-1.1)	0.9 (0.8-1.1)	0.215
PD (cm)	0.8 (0.7-1.1)	0.9 (0.8-1.1)	0.246
LA çap (cm)	3.06±0.4	3.24±0.4	0.032*
RV Çapı (cm)	2.46±0.9	2.58±0.4	0.137
PABs (mmHg)	23.25±4.3	22.88±3.9	0.595

LVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVSSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı, EF: Ejeksiyon fraksiyon, FK: Fraksiyonel kısalma, IVS: İnterventriküler kalınlığı , PD: Arka duvar kalınlığı, LA: Sol atriyum, RV: Sağ ventrikül, PABs Sistolik pulmoner arter basıncı.

Tip2 diyabet grubunda sol atriyum çapı kontrol grubuna kıyasla daha geniş olarak saptandı ($p<0.05$) (Tablo 4.2, Şekil 4.2), ancak çok değişkenli regresyon analizinde anlamlı bulunmadı.



Şekil 4.2. Gruplar Arası Sol Atriyum Çapı Karşılaştırması

Olguların diyastolik fonksiyonları değerlendirildiğinde, E/A oranı tip2 diyabetik hasta grubunda kontrol grubuna oranla daha düşük düzeyde ($p<0.005$). Deselerasyon zamanı ve IVRT ortalama süreleri ise anlamlı şekilde yüksek olarak saptandı ($p<0.05$)

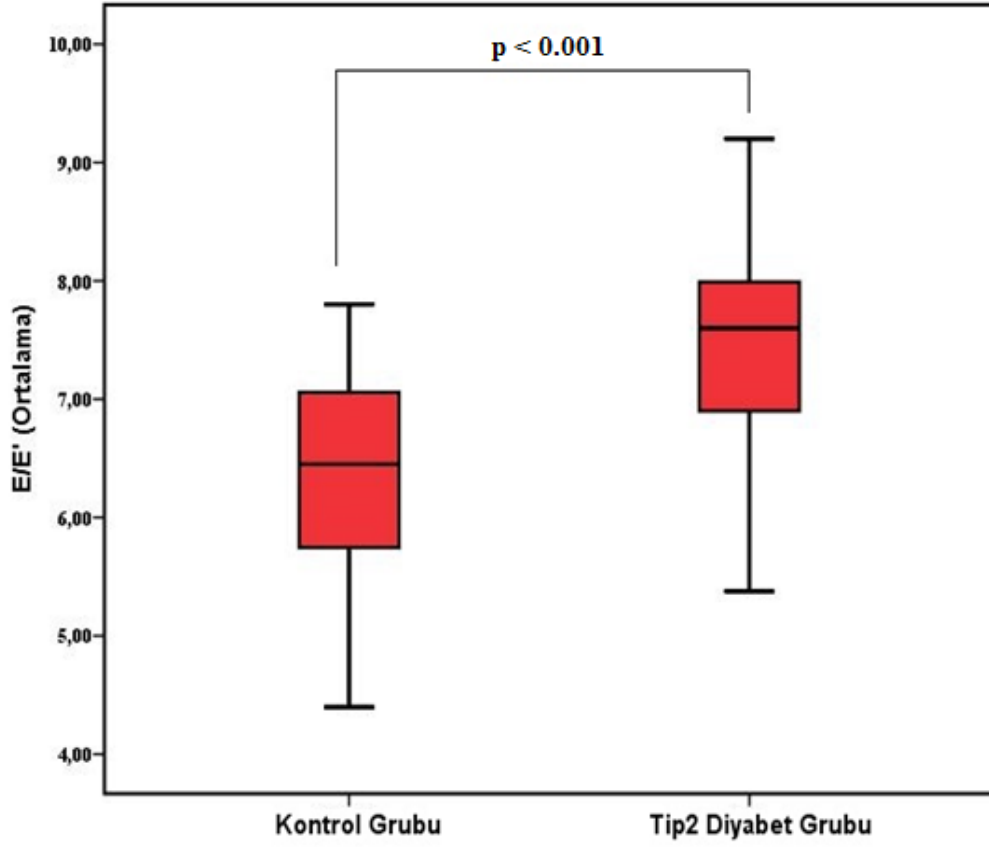
Mitral anülüsün doku Doppler görüntüleme ile incelemesinde, Lateral anülüs E' ortalaması ve Septal anülüs E' ortalama değerleri tip 2 diyabet grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0.05$). E/E' (Septal), E/E' (Lateral) ve E/E' (Ortalama) değerleri tip2 diyabet grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p>0.05$). Tablo 4.3'te olguların diyastolik fonksiyon parametreleri gösterilmiştir.

Tablo 4.3.Diyastolik Fonksiyon Parametreleri

Değişkenler	Kontrol (n=40)	Hasta (n=40)	p Değeri
E Dalga Tepe Hızı (cm/sn)	0.79±0.1	0.74±0.2	0.222
A Dalga Tepe Hızı (cm/sn)	0.65±0.1	0.75±0.1	0.001*
E/A	1.26±0.3	0.99±0.3	0.001*
E DT (ms)	180.98±9.9	197.73±29.8	0.010*
IVRT (ms)	84.68±9.3	95.97±18.4	0.001*
E' (Lateral) (cm/sn)	12.52±2.1	10.71±2.9	0.002*
A' Lateral (cm/sn)	10.05±2.3	11.15±2.9	0.070
S (Lateral) (cm/sn)	9.44±2.6	9.52±1.8	0.874
Lateral E' / A'	1.30±0.2	1.03±0.4	0.001*
E' (Septal) (cm/sn)	11.26±2.1	8.90±2.5	0.001*
A' (Septal) (cm/sn)	9.39±1.9	10.26±2.4	0.080
S (Septal) (cm/sn)	8.12±1.2	7.91±1.5	0.500
Septal E' / A'	1.26±0.4	0.91±0.3	0.001*
E/E' (Septal)	7.21±1.6	8.52±2.7	0.011*
E/E' (Lateral)	6.36±1.1	7.03±1.7	0.037*
E' (Ortalama) (cm/sn)	12.41±1.6	10.22±3.5	0.001*
E / E' (Ortalama)	6.37±0.9	7.37±1.0	0.001*

DT: Deselerasyon zamanı, IVRT: izovolümetrik relaksasyon zamanı

E/E' (Ortalama) tip2 diyabet hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek oranda bulunmuştur ($p < 0.05$) Şekil 4.3.



Şekil 4.3. Gruplar Arası E/E' (Ortalama) Değerleri

Tablo 4.4, Tip2 diyabet ile ilişkili olabilecek değerlerin tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçlarını göstermektedir.

Tablo 4.4. Tip 2 Diyabet ile İlişkili Olan Değerlerin Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları.

Değişkenler	Wald Ki-Kare	p	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı	
				Alt	Üst
VYA (m ²)	3.865	0.047*	15.093	1.008	225.933
VKI (kg/m ²)	9.538	0.002*	1.240	1.082	1.422
Bel/Kalça Oranı	8.238	0.004*	12.6	8.5	159.3
Glukoz (mg/dl)	12.847	0.001*	1.269	1.114	1.446
sRAGE (pg/ml)	15.708	0.001*	0.991	0.987	0.995
HbA1C	14.898	0.001*	34.539	5.717	208.667
LA çap (cm)	4.383	0.036*	3.803	1.089	13.283
A Dalga Tepe Hızı (cm/sn)	9.918	0.002*	463.800	10.160	21172.06
E/A Oranı	10.028	0.001*	0.079	0.017	0.374
E DT (ms)	6.605	0.010*	1.019	1.004	1.033
IVRT (ms)	8.839	0.003*	1.062	1.021	1.104
E' Lateral (cm/sn)	8.065	0.005*	0.751	0.616	0.915
E'/A' Lateral	9.445	0.002*	0.113	0.028	0.454
E' Septal (cm/sn)	13.608	0.001*	0.667	0.538	0.827
E'/A' Septal	13.511	0.001*	0.073	0.018	0.295
E/E' (Septal)	5.723	0.017*	1.363	1.058	1.757
E/E' (Lateral)	3.517	0.061	1.352	0.987	1.852
E' (Ortalama) (cm/sn)	9.635	0.002*	0.736	0.606	0.893
E/ E' (Ortalama)	13.996	0.001*	2.976	1.681	5.270

VYA: Vücut yüzey alanı, VKİ: Vücut kitle indeksi, sRAGE: Soluble Receptors for Advanced Glycation End Products, LA: Sol artiyum , DT: deselerasyon zamanı, IVRT: izovolümetrik relaksasyon zamanı.

Tip2 diyabet ile tek başlarına ilişkili olduğu tespit edilen değerlerin, çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelendiğinde; HbA1C (p=0.007), sRAGE (p=0.045), ve E/E' (Septal) (p=0.022) değerlerinin tip2 diyabet hastalarında anlamlı ilişkide oldukları tespit edildi. Tablo 4.5

Tablo 4.5. Tip 2 DM ile anlamlı ilişkilerinin olduğu Değerlerin Tespitinde Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi

Değişkenler	Wald Ki-Kare	p	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı	
				Alt	Üst
HbA1C	7.330	0.007*	16.25	4.116	68.98
sRAGE	3.899	0.045*	0.985	0.970	0.995
E/E' (Septal)	5.210	0.022*	6.54	1.304	32.803

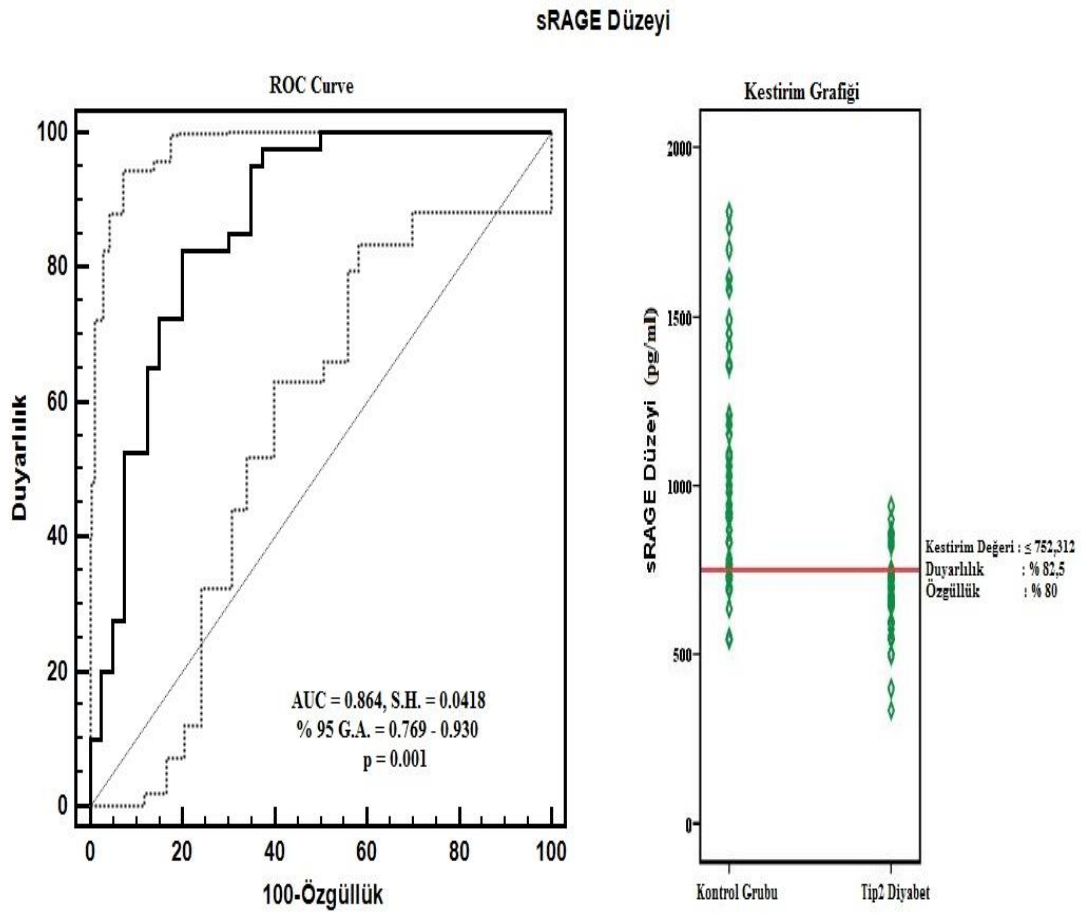
Tip 2 Diyabet ile İlişkisi Bulunan Değişkenlerin ROC Curve İstatistikleri

Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, tip 2 diyabet ile anlamlı olarak bulunan sRAGE düzeyi, HbA1C düzeyi ve E/E' (Septal) oranının tip 2 diyabet gelişimini gösteren kestirim değeri işlem karakteristik eğrisi (ROC) (Tablo 4.6)' da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Tip 2 Diyabeti ile İlişkili Olduğu Tespit Edilen Değerlerin İşlem Karakteristik Eğrisi (ROC Curve Eğrisi) ve İstatistikleri

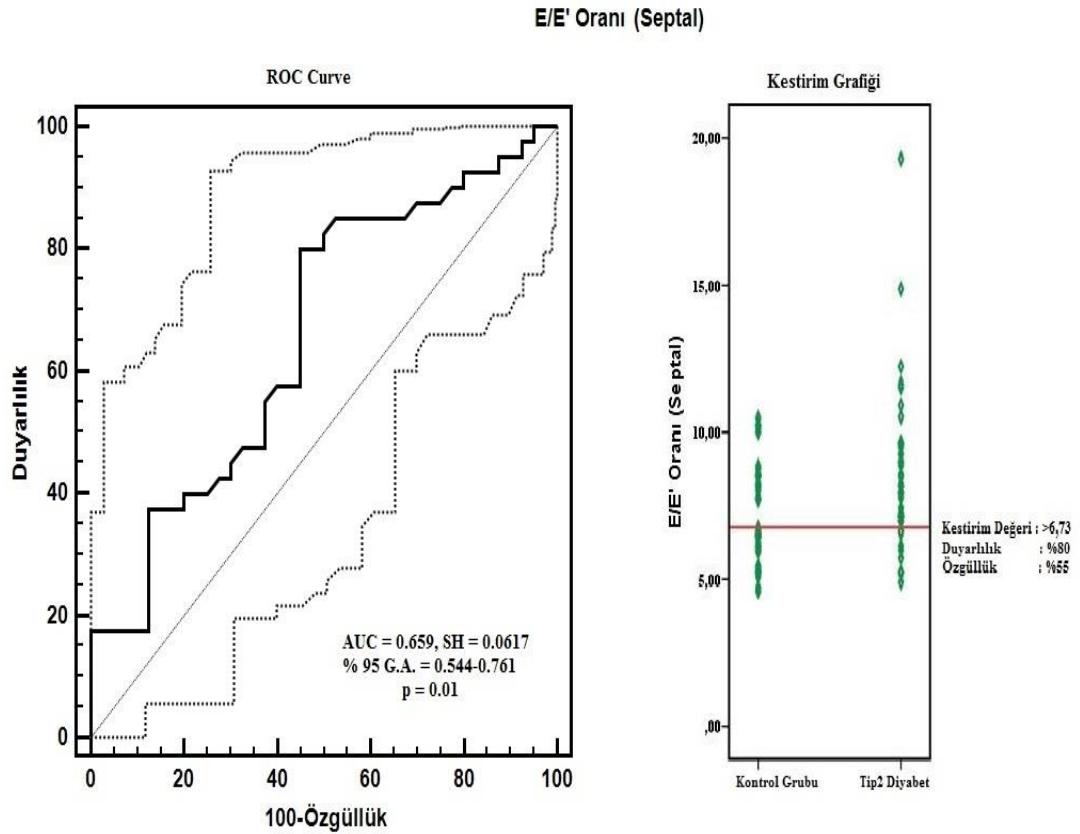
İstatistikler	sRAGE	E/E' (Septal)
Duyarlılık % (%95 G.A.)	82.5 (67.2-92.7)	80 (64.4-90.9)
Özgüllük % (%95 G.A.)	80 (64.4-90.9)	55 (38.5-70.7)
Pozitif Prediktif Değer % (%95 G.A.)	80.5 (64.9-91.3)	64 (49.2 - 77.1)
Negatif Prediktif Değer % (%95 G.A.)	82.1 (66.5-92.5)	73.3 (53.7 - 87.9)
Pozitif Olabilirlik Oranı	4.13 (3.3-5.1)	1.78 (1.3-2.4)
Negatif Olabilirlik Oranı	0.22 (0.09-0.5)	0.36 (0.2-0.7)
ROC eğrisi		
(AUC)	0.864	0.659
Standart Hata	0.0418	0.0617
%95 Güven Aralığı	0.769-0.930	0.544-0.761
p Değeri	0.001	0.010
Kestirim Değeri	≤752.312	>6.73

Serumda sRAGE düzeyinin tip2 diyabet ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Eğrinin altında kalan alan (AUC) değeri 0.864 (0.769-0.930, $p < 0.001$) olarak bulundu. sRAGE düzeyi 752.312 pg/ml değerinden küçük olduğunda % 82.5 duyarlılık, % 80.0 özgüllük ve % 80.5 pozitif prediktif, % 82.1 negatif prediktif değer ile tip2 diyabet ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. Şekil 4.4.



Şekil 4.4. Tip2 Diyabette sRAGE'nin ROC Curve İstatistikleri

E/E' Septal oranı, tip2 diyabetik hastalarında anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. Eğrinin altında kalan alan (AUC) değeri 0.659 (0.544-0.761, $p < 0.01$) olarak bulundu. E/E' Septal oranı 6.73 oranından büyük olduğunda % 80 duyarlılık, % 55 özgüllük ve % 64 pozitif prediktif, % 73.3 negatif prediktif değer ile tip 2 diyabet hastalığı ile ilişkilidir. Roc CURVE istatistikleri Şekil4,5'da gösterilmiştir.



Şekil 4.5. Tip 2 Diyabette E/E' (Septal) Oranı'nın ROC Curve İstatistikleri ve kestirim değeri

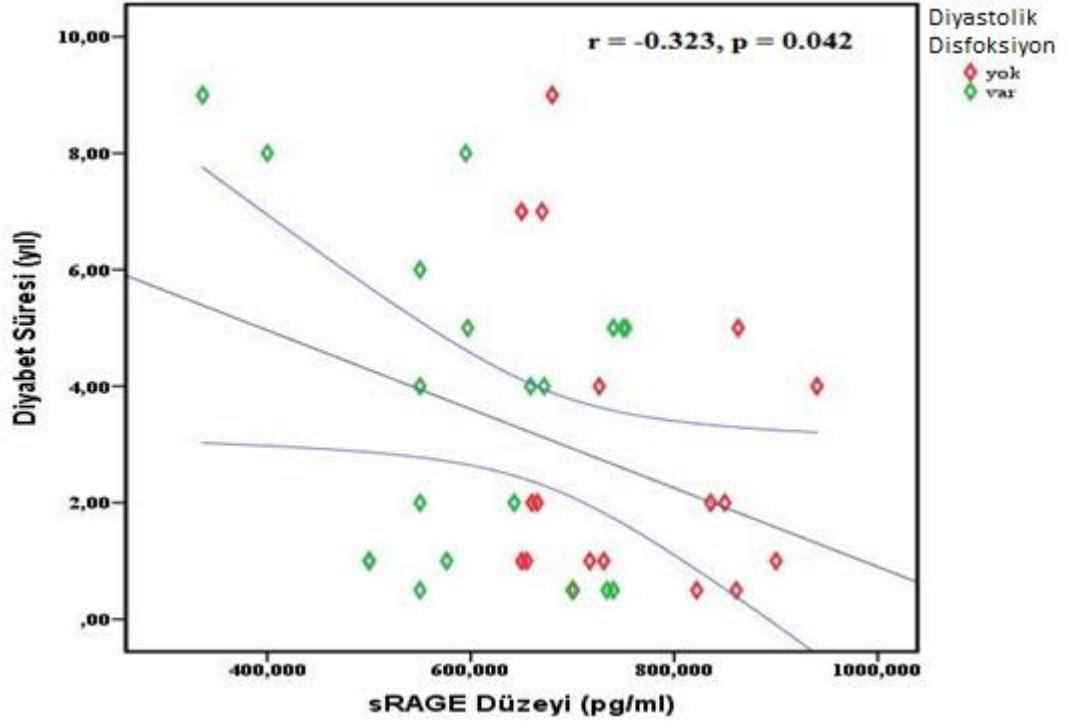
sRAGE ile İlişkili Parametreler

Tip 2 DM hastalarda sRAGE düzeyinin, yaş, cinsiyet, alkol, sigara, vücut kitle indeksi, vücut yüzey alanı, bel kalça oranı, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, açlık kan şekeri ve HbA1C ile ilişkili olmadığı saptandı ($p>0.05$) Tablo 4.7.

Tablo 4.7. Tip 2 DM Hasta Grubunda sRAGE ile Bazal Karakteristikler Arasındaki İlişki

Risk Faktörleri	r	p
Yaş	-0.092	0.578
Cinsiyet	-0.048	0.770
Alkol	-0.209	0.196
Sigara	-0.068	0.675
VKİ	0.102	0.533
VYA	0.145	0.370
Bel Kalça Oranı	0.166	0.305
SKB	0.198	0.221
DKB	0.048	0.767
Diyabet Süresi	-0.323	0.042*
Açlık Kan Şekeri	0.126	0.438
HbA1C	0.239	0.138

Tip2 diyabeti olan hastalarda diyabet süresi arttıkça sRAGE düzeyinin azaldığı tespit edildi ($r=-0.323$, $p<0.05$)(Şekil 4.6).



Şekil 4.6. Tip2 DM Hastalarında Diyabet Süresi ile sRAGE Arasındaki İlişki

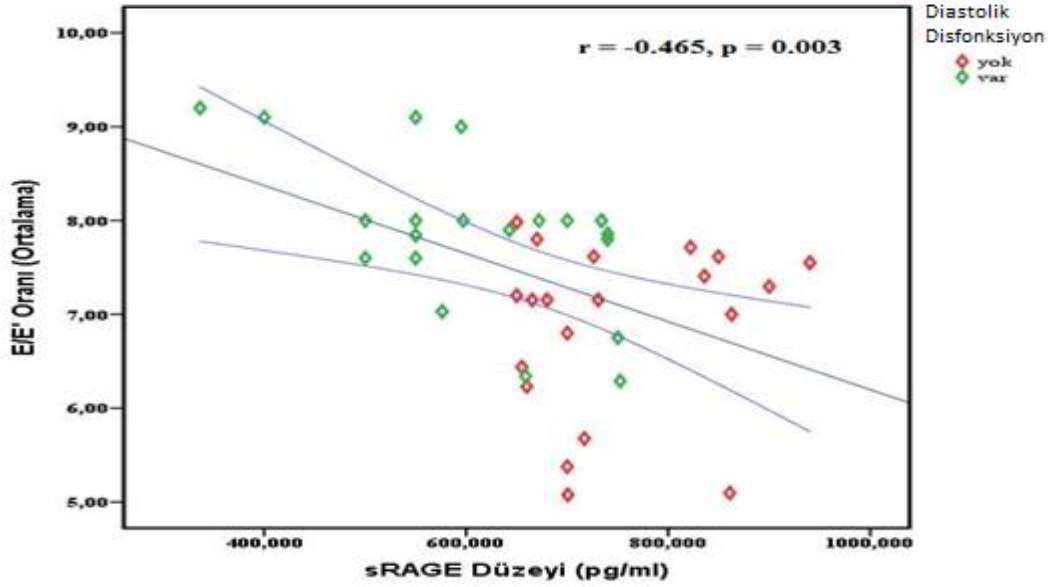
Tip 2 DM'larda sRAGE ile Diyastol Fonksiyon Parametrelerinin Arasındaki İlişki

Tip2 diyabet hastalarında sRAGE düzeyleri ile ; E/E' (Lateral) ($r=-0.399$, $p<0.05$), E/E' (Septal) ($r=-0.315$, $p<0.05$) ve E/E' (Ortalama) ($r=-0.465$, $p<0.05$) oranları arasında anlamlı ilişki olduğu saptandı. (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Tip 2 DM’larda sRAGE ile Diyastol Fonksiyon Parametrelerinin Arasındaki İlişki

Risk Faktörleri	r	p
E Dalga Tepe Hızı	0.051	0.755
A Dalga Tepe Hızı	-0.090	0.579
E/A Oranı	0.107	0.509
Deselerasyon Zamanı	-0.105	0.519
IVRT	-0.14	0.933
Lateral E’	0.442	0.004*
Lateral A’	0.032	0.845
Lateral S	0.201	0.214
Lateral E’/A’	0.315	0.047*
Septal E’	0.341	0.031*
Septal A’	-0.162	0.317
Septal S	-0.090	0.579
Septal E’/A’	0.406	0.009*
E/E’(Lateral)	-0.399	0.011*
E/E’ (Septal)	-0.315	0.048*
E’ (Ortalama)	0.252	0.116
E/E’ (Ortalama)	-0.465	0.003*

Tip2 diyabet hastalarında E/E' (Ortalama) ($r=-0.465$, $p<0.05$) düzeyi arttıkça sRAGE düzeyinde de azalış gösterdiği belirlendi(Şekil 4.7).



Şekil 4.7. Tip2 DM Hastalarında E/E' Oranı (Ortalama) ile sRAGE Arasındaki İlişki

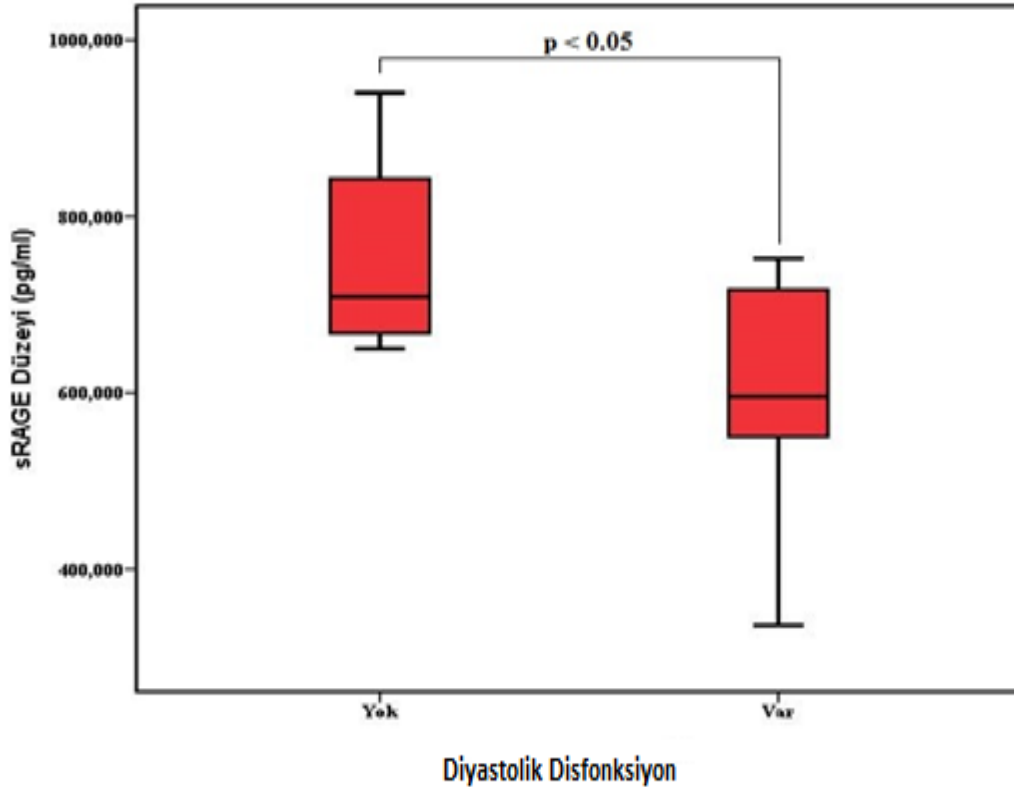
Tip2 diyabet hasta grubunda sRAGE ile ilişkili bulunan parametrelerin çok değişkenli doğrusal regresyon modeline dahil edilip incelendiğinde sadece diyabet süresi ($\beta=-0.293$, $p<0.05$) ve Lateral E' ($\beta=0.442$, $p<0.05$) ile,sRAGE düzeyi anlamlı olarak ilişkili bulundu ($p<0.05$). sRAGE ile ilgili çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları Tablo 4.9'da gösterilmiştir.

Tablo 4.9. Tip 2 Diyabetlerde sRAGE Düzeyini Etkileyen Bağımsız Öngördürücülerin Tespiti İçin Çok Değişkenli Doğrusal Regresyon Analizi Sonuçları

Değişkenler	T Testi	p	Standartlaştırılmış B Katsayısı	%95 Güven Aralığı	
				Alt	Üst
Diyabet Süresi	-2.099	0.043	-0.293	-27.502	-0.488
Lateral E'	3.017	0.005	0.422	6.120	31.162

Tip 2 DM hastaların %50'sinde diyastolik disfonksiyonu tespit edildi. Bunların %40'ı Evre 1 ve %10'u ise Evre 2 diyastolik disfonksiyonu şeklindeydi.

sRAGE düzeyi, diyastolik disfonksiyonu olan tip 2 DM hastaların olmayanlara kıyasla daha düşüktü ($p < 0.05$) Şekil 4.8. Diyastolik disfonksiyonu durumuna göre olguların bazal özellikleri Tablo 4.10'da verilmiştir.



Şekil 4.8. Tip 2 DM Hastalarda Diastolik Disfonksiyon Varlığına Göre sRAGE Düzeyi

Tablo 4.10. Tip 2 Diyabette Diyastolik Fonksiyon Durumuna Göre Hastaların Bazal Değerleri

Değişkenler	Diyastolik disfonksiyonu		p Değeri
	Yok (n=20)	Var (n=20)	
Yaş (yıl)	41.95±8.5	44.68±7.3	0.290
Cinsiyet (kadın)	13 (%65.0)	8 (%40.0)	0.205
VYA (kg/m ²)	1.89±0.2	1.95±0.2	0.257
VKI (kg/m ²)	30.50±5.2	30.24±4.1	0.861
Bel Kalça Oranı	0.92±0.06	0.93±0.02	0.509
Alkol	-	2 (%10.0)	0.487
Sigara	3 (%15.0)	4 (%20.0)	0.677
SKB (mmHg)	130 (110-135)	122.5 (100-140)	0.747
DKB (mmHg)	70 (60-85)	77.5 (70-85)	0.376
Diyabet Süresi (yıl)	1.5 (0.5-9)	4.0 (0.5-9)	0.265
Glukoz (mg/dl)	129 (80.4-24)	129.5 (102-315)	0.829
HbA1C	7.12±1.9	7.14±1.3	0.977
TK (mg/dl)	185.8±32.1	188.4±40.7	0.824
TG (mg/dl)	110.5 (44-300)	137 (40-330)	0.165
LDL (mg/dl)	111.39±25.5	120.75±39.2	0.377
HDL (mg/dl)	53 (31-83)	40.5 (30-86)	0.118
Kreatinin (mg/dl)	0.74 (0.48-1.09)	0.83 (0.62-1.09)	0.329
Üre (mg/dl)	13.55 (9.3-16.1)	13.45 (9.5-22)	0.456
Ürik Asit (mg/dl)	4.82 (2.5-6.4)	4.95 (3.3-9.4)	0.386
ALT Değeri (U/L)	21.5 (6-55)	27.5 (14-55)	0.429
AST Değeri (U/L)	19 (10-38)	20 (13-38)	0.266
sRAGE (pg/ml)	748.78±94.9	604.70±117.6	0.001*
Diyabet Tedavi Türü			
OAD	16 (%80.0)	17 (%85.0)	0.677
İnsülin	4 (%20.0)	3 (%15.0)	
Treadmill Efor Testi			
Negatif	16 (%80.0)	17 (%85.0)	0.677
Pozitif	4 (%20.0)	3 (%15.0)	
Koroner Anjiyografi (normal)	1 (%5.0)	2 (%10.0)	0.548
BT koroner Anjiyografi			
Normal	2 (%10.0)	2 (%10.0)	0.999

E/A oranı ($p<0.05$) diyastolik disfonksiyonu olan tip 2 DM hastalarda, diyastolik fonksiyonun normal oranlara kıyasla anlamlı olarak daha düşüktü.

E/E' (Ortalama) Diyastolik disfonksiyonu olan grupta olmayan gruba kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bir orana sahipti ($p<0.05$).Tip2 diyabette diyastolik fonksiyon parametreleri Tablo 4.11'de gösterildi.

Tablo 4.11. Tip 2 Diyabetli Hastalarda Diyastolik Fonksiyon Parametreleri

Değişkenler	Diyastol disfonksiyonu (-) (n=20)	Diyastol disfonksiyonu (+) (n=20)	p Değeri
E Dalga Tepe Hızı (cm/sn)	0.86±0.1	0.61±0.2	0.001*
A Dalga Tepe Hızı (cm/sn)	0.76±0.1	0.75±0.1	0.752
E/A	1.17±0.3	0.82±0.2	0.001*
E DT (ms)	180.30±11.1	216.5±30.1	0.001*
IVRT (ms)	84.9±10.3	106.35±17.8	0.001*
E' (Lateral) (cm/sn)	12.96±2.1	8.45±1.4	0.001*
A' Lateral (cm/sn)	11.21±2.7	11.09±3.2	0.894
S (Lateral) (cm/sn)	9.97±1.6	9.07±1.8	0.113
Lateral E' / A'	1.24±0.4	0.83±0.3	0.001*
E' (Septal) (cm/sn)	10.86±2.2	6.96±0.7	0.001*
A' (Septal) (cm/sn)	10.50±2.5	10.03±2.2	0.543
S (Septal) (cm/sn)	8.27±1.4	7.55±1.5	0.133
Septal E' / A'	1.09±0.3	0.74±0.2	0.001*
E/E' (Septal)	8.17±1.5	8.86±3.5	0.871
E/E' (Lateral)	6.78±1.2	7.28±2.3	0.418
E' (Ortalama)	12.79±2.5	7.65±2.2	0.001*
E / E' (Ortalama)	6.87±0.9	7.87±0.8	0.001*

Diyastolik disfonksiyonu tek başlarına etkilediği tespit edilen değerlerin diyastolik disfonksiyonu ile ilişkili olduğunu tespiti için geriye dönük çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelendiğinde; sRAGE (p=0.028) değeri diyastol disfonksiyonu oluşumunda bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur. (Tablo 4.12).

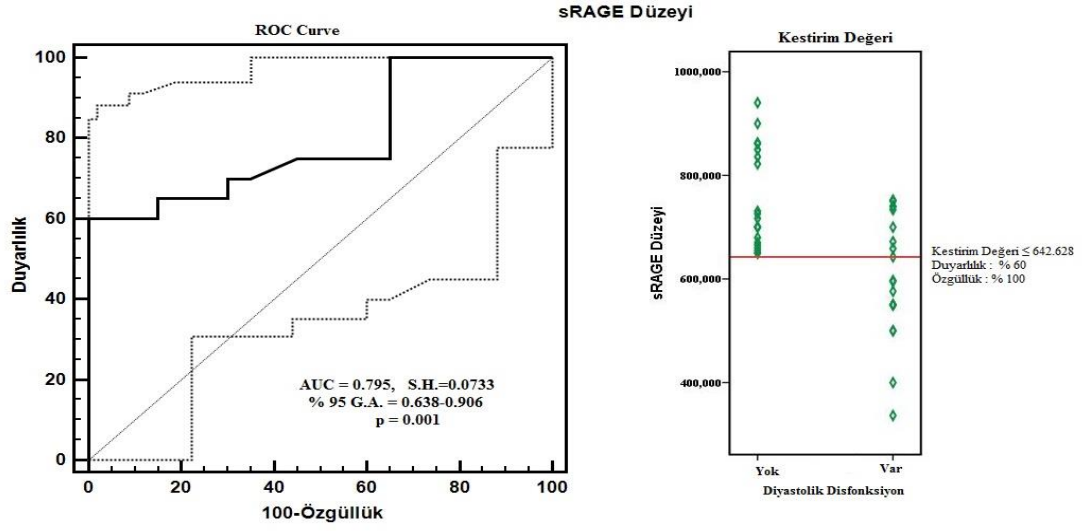
Tablo 4.12. Tip 2 Diyabetli Hastalarda Diyastol Disfonksiyonun İlişkili Olduğu Değerlerin Tespitinde Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları

Değişkenler	Wald Ki-Kare	p	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı Alt	Üst
sRAGE	4.837	0.028	0.968	0.940	0.996

Diyastolik Disfonksiyonun Varlığında ROC Curve İstatistikleri

Diyastol disfonksiyonun ile ilişkisi tespit edilen sRAGE düzeyi, diyastol disfonksiyonu gelişimini belirlemedeki kestirim değeri işlem karakteristik eğrisi (ROC) ile araştırıldı.

sRAGE düzeyi 642.628 pg/ml değerinden küçük olduğunda % 60 duyarlılık, % 100 özgüllük ve % 100 pozitif prediktif, % 71.4 negatif prediktif değer ile diyastol disfonksiyonu ile ilişkilidir.(Şekil 4.9) (Tablo 4.13)



Şekil 4.9. sRAGE'nin Diyastolik Disfonksiyon ile İlişkinin Kestirim Değeri

Tablo 4.13. Tip 2 Diyabetli Hastalarda Diyastol Disfonksiyonun ile İlişkisi Tespit Edilen Parametrelerin İşlem Karakteristik Eğrisi (ROC Curve Eğrisi) ve İstatistikleri

İstatistikler	sRAGE
Duyarlılık	60 (36.1-80.9)
Özgüllük	100 (83.2-100.0)
Pozitif Prediktif Değer	100 (73.5-100)
Negatif Prediktif Değer	71.4 (51.3-86.8)
Pozitif Olabilirlik Oranı	6 (4.1-8.8)
Negatif Olabilirlik Oranı	0.40 (0.1-1.8)
ROC eğrisi (AUC)	0.795
Standart Hata	0.0733
%95 Güven Aralığı	0.638-0.906
p Değeri	0.001
Kestirim Değeri	≤642.628

Diyastol disfonksiyonu Evreleri

Diyastolik disfonksiyonu olan tip2 diyabetik hastalar evrelere göre gruplandırıldığında yaş ortalamaları, cinsiyet dağılımı, vücut yüzey alanı, vücut kitle indeksi, bel kalça oranı, alkol tüketimi, sigara kullanımı, sistolik ve diyastolik kan basıncı, açlık kan şekeri, HbA1C, kolesterol, TG, LDL, HDL, kreatinin, üre, ürik asit, ALT, AST değeri ve diyabet tedavi türü istatistiksel olarak farklılık göstermemektedir ($p>0.05$) Tablo 4.14.

Tablo 4.14. Tip 2 DM Hastalarda Diyastol Disfonksiyonun Evrelerine Göre Bazal Özellikleri

Değişkenler	Normal Diyastolik Fonksiyon (n=20)	Evre 1 Diyastolik disfonksiyonu (n=16)	Evre 2 Diyastolik disfonksiyonu (n=4)	P
Yaş (yıl)	41.95±8.5	46.27±6.6	38.75±7.4	0.137
Cinsiyet (kadın)	13 (%65.0)	5 (%31.2)	3 (%75.0)	0.119
VYA (kg/m ²)	1.89±0.1	1.97±0.2	1.87±0.1	0.219
VKI (kg/m ²)	30.49±5.2	29.88±4.1	31.64±4.8	0.571
Bel Kalça Oranı (cm)	0.92±0.05	0.93±0.02	0.94±0.02	0.490
Alkol	-	2 (%12.5)	-	0.344
Sigara	3 (%15.0)	3 (%18.8)	1 (%25.0)	0.856
SKB (mmHg)	130 (110-135)	122.5 (100-140)	125 (120-135)	0.470
DKB (mmHg)	70 (60-85)	80 (70-85)	70 (70-80)	0.127
Diyabet Süresi (yıl)	1.5 (0.5-9) ^b	3 (0.5-6) ^c	8 (2-9) ^{bc}	0.045*
Glukoz (mg/dl)	129 (80.4-241)	131 (102-315)	118.5 (110-162)	0.450
HbA1C	7.12±1.9	7.27±1.4	6.60±0.4	0.749
TK (mg/dl)	185.8±32.1	188.31±45.2	188.75±17.8	0.813
TG (mg/dl)	110.5 (44-300)	139.5 (40-330)	108 (83-236)	0.274
LDL (mg/dl)	111.38±25.5	119.38±43.9	126.25±5.5	0.777
HDL (mg/dl)	53 (31-83)	41 (32-86)	38 (30-47)	0.277
Kreatinin (mg/dl)	0.74 (0.48-1.09)	0.85 (0.62-71)	0.735 (0.64-0.91)	0.219
Üre (mg/dl)	4.82 (2.5-6.4)	13.75 (9.5-22)	13.3 (10.9-15.3)	0.636
Ürik Asit (mg/dl)	13.55 (9.3-16.1)	5.05 (3.3-9.4)	4.5 (4-7.3)	0.570
ALT Değeri (U/L)	21.5 (6-55)	28 (14-55)	24.5 (15-33)	0.682
AST Değeri (U/L)	19 (10-38)	20 (13-38)	19.5 (17-29)	0.925
sRAGE	748.78±94.9 ^{ab}	638.29±92.3 ^{ac}	470.35±122.1 ^{bc}	0.001*
Diyabet Tedavi Türü				
OAD	16 (%80.0)	14 (%87.5)	3 (%75.0)	0.717
İnsülin	4 (%20.0)	2 (%12.5)	1 (%25.0)	

a: Normal Diyastolik Fonksiyonu ile Evre 1 Diyastol Disfonksiyonun ortalamaları istatistiksel açıdan farklılık göstermektedir (p<0.05)

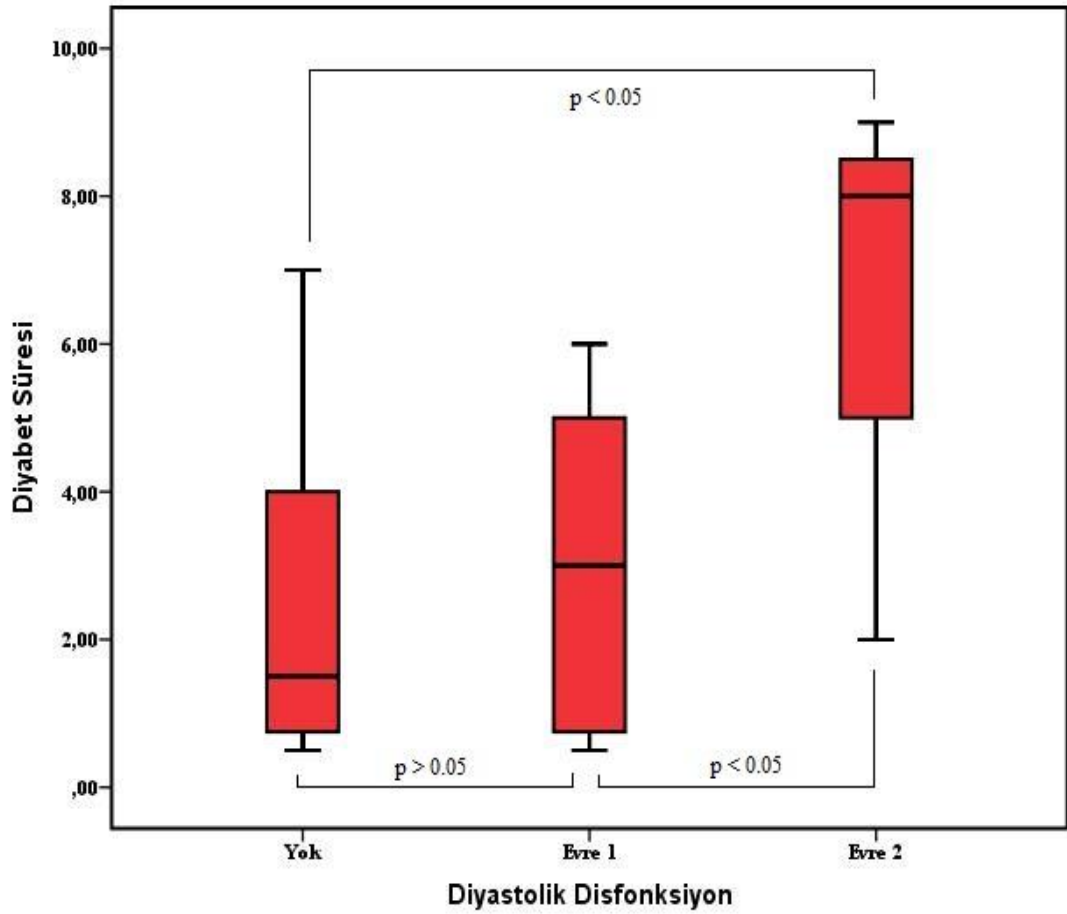
b: Normal Diyastolik Fonksiyonu ile Evre 2 Diyastol Disfonksiyonun ortalamaları istatistiksel açıdan farklılık göstermektedir (p<0.05)

c: Evre 1 Diyastolik disfonksiyonu ile Evre 2 Diyastol disfonksiyonu ortalamaları istatistiksel açıdan farklılık göstermektedir (p<0.05)

p<0.05 istatistiksel anlamlılık kabul edildi.

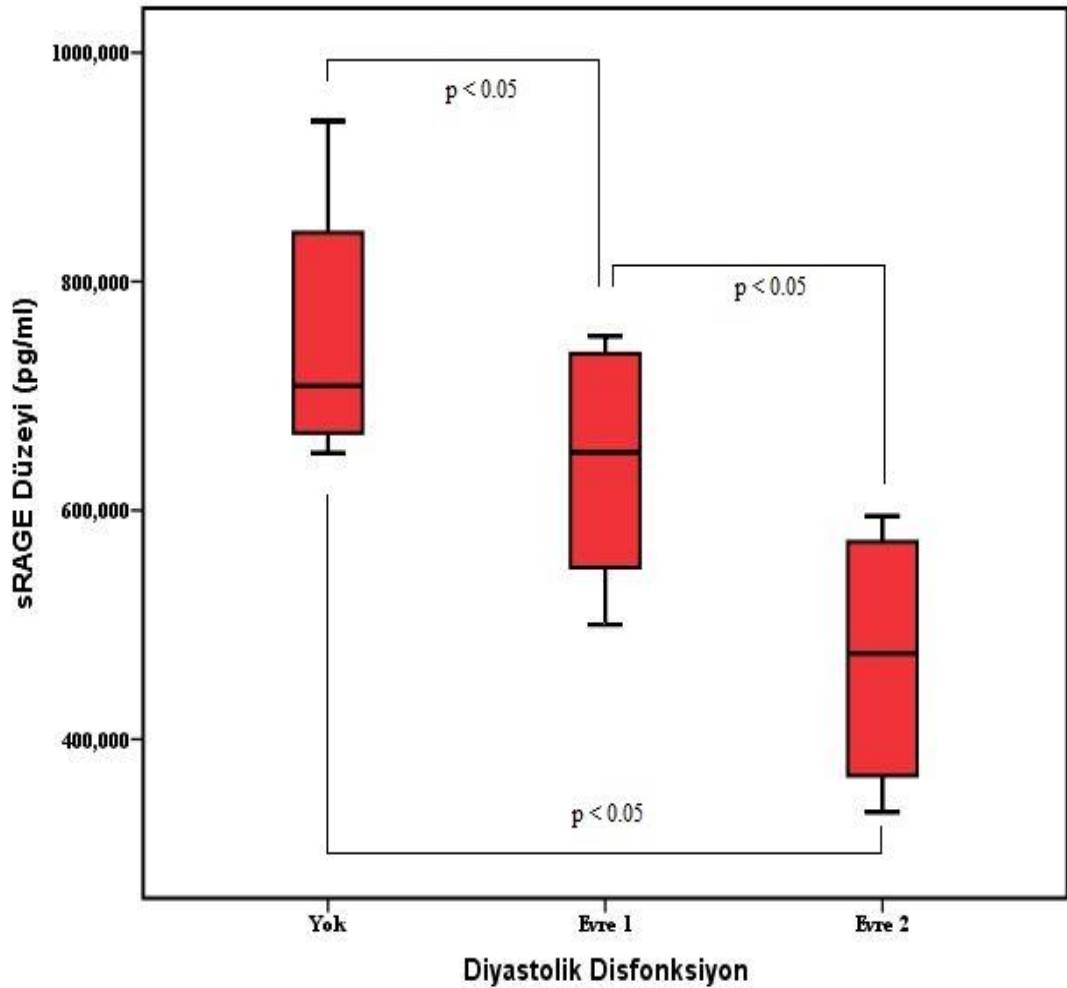
Tip 2 DM olan ve diyastolik disfonksiyonu olmayan hastalarda DM süresi ortanca 1.5 yıl, tip 2 DM olan Evre 1 diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda DM süresi ortanca 3 yıl, Evre 2 diyastolik disfonksiyonu olanlarda ise DM süresi ortanca 8 yıl olarak saptandı.

Diyastolik disfonksiyonu olmayan ve Evre 1 diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda diyabet süresi statiksel olarak anlamlı değilken, Evre 2 diyastolik disfonksiyonu olanlarda diyabet süresi anlamlı olarak yükselir($p < 0.05$). Şekil 4.10.



Şekil 4.10: Diyastolik Disfonksiyon Evrelerinde Diyabet Süresinin Değişimi

Diyastolik disfonksiyonu olmayan tip 2 DM hastaların ve diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda serum sRAGE düzeyleri değerlendirildiğinde, tip2 diyabetli hastalarda diyastolik disfonksiyonu Evresi arttıkça sRAGE düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu gözlemlendi.[Tip2 DM normal diyastolik fonksiyonu olanlarda: sRAGE 748.78±94.9 pg/ml, Evre 1 diyastolik disfonksiyonu olanlarda: sRAGE 638.29±92.3 pg/ml, Evre 2 diyastolik disfonksiyonu olanlarda ise: sRAGE 470.35±122.1 pg/ml ($p < 0.05$) olarak saptanmıştır ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır] (Tablo 4.14). Şekil 4.11.



Şekil 4.11: Diyastolik Disfonksiyon Evrelerinde sRAGE Düzeyinin Değişimi

5. TARTIŞMA

Çalışmamız, tip 2 diyabet hastalarında, serum sRAGE düzeyi ile sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışmadır. Çalışmamızda, tip 2 diyabet hastalarında, düşük olarak saptanan serum sRAGE düzeyi, sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu ve diyastolik disfonksiyonu evresi ile anlamlı olarak ilişkili saptanmıştır.

Diyabet dünyada en yaygın kronik hastalıklarından biridir. Toplumun yaşlanması, obezite ve fiziksel hareketsizliğin yanı sıra diyabet hastaların uzun yaşamasıyla birlikte tip 2 diyabetin insidansı ve prevalansı artmaktadır. Bu da dünya çapında bir yük oluşturmaktadır. Buna göre 2023'te diyabet hasta sayısı 360 million kişiyi geçmesi beklenmektedir(19).

AGEs, proteinlerin enzimatik olmayan yollardan glikozillenmesi ve oksidasyonu sonucunda oluşan ve plazma ve dokuda biriken moleküllerdir. AGEs oluşumu, özellikle kronik hiperglisemi ve oksidatif strese belirgin olarak artmaktadır. Gelişmiş glikasyon ürünleri (AGEs) ve bunların reseptörü (RAGE) , diyabette aterosklerozun ve diğer kardiyovasküler komplikasyonların gelişiminde önemli rol almaktadır (83,103,176). RAGE'nin dolaşımdaki çözünür formu sRAGE, bu reseptörün etkinliğini ters olarak yansıtmakta olduğu düşünülmektedir. sRAGE kanda AGE'lerin zararlı etkisini nötralize ederek kardiyovasküler hastalığa karşı bir koruyucu molekül olduğu düşünülmektedir (124). Bu da RAGE aracılı patogenezlerde, sRAGE'nin önemli bir biyobelirteç olduğunu göstermektedir (11).

Tip 2 diyabet hastalarında, sRAGE düzeylerini inceleyen çalışmalarda çelişkili sonuçlar vardır. Çalışmaların çoğunda, tip 2 diyabet hastalarında, sRAGE düzeyleri düşük olarak saptanırken, bazılarında da yüksek olarak saptanmaktadır (135,145,177,178).

Falcone C ve ark.'nın çalışmasında (137), sRAGE düzeyi, diyabet hastalarında, diyabet olmayanlara göre düşük olarak saptanmıştır. Katakami N ve ark.'nın çalışmasında (179), Tip 1 diyabet hastalarında, DM olmayanlara göre sRAGE düzeyi

anlamli olarak düşük bulunmuştur. Koyama H ve ark.'nın çalışmasında (193), sRAGE düzeyi, DM hastalarında diyabet olmayanlara göre daha düşük olarak saptanmıştır. Serum sRAGE düzeyi yüksek saptanan Helen ve ark.'nın çalışmasında, diyabet süresi ortalama 8 yılken, bizim çalışmamıza göre oldukça uzundur.

Biz de çalışmamızda, önceki çalışmalarla uyumlu şekilde, tip 2 diyabet hastalarında, sRAGE düzeylerini, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamli olarak düşük saptadık.

Selvin E ve ark.nın (180) çalışmalarında, düşük sRAGE düzeyinin, ileride gelişebilecek diyabet riski ve koroner kalp hastalığı ve mortalite ile anlamli olarak ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Bizim çalışmamızda da, sRAGE düzeyi (752.312 pg/ml) altında olanlarda, diyabet ile anlamli ilişkisinin olduğunu gösterdik. Çalışmaya aldığımız tip 2 diyabet hastalarından sRAGE düzeyi düşük olanlarda, ileride artmış kardiyovasküler olay ve mortalite riski olup olmadığını saptamak için bu hastaların prospektif olarak izlenmesi gerekmektedir.

sRAGE düzeylerinin, kardiyovasküler hastalık patogenezindeki rolü henüz net değildir. Ancak çalışmalarda, sRAGE düzeyinin, ileride gelişebilecek kardiyovasküler hastalık gelişimi ve kardiyak olaylar ile ilişkisini inceleyen çalışmalar mevcuttur.

Diyabet olmayan hastalarda endojen sRAGE düzeyi yüksek olanlarda, koroner arter hastalığı sıklığının daha düşük olduğu gösterilmiştir (137). sRAGE tedavisinin, diyabetik komplikasyonlardan koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (181,182). Hudson ve ark. yaptıkları çalışmada, düşük sRAGE düzeylerinin, kardiyovasküler hastalıklar için yatkınlığı gösteren yeni bir gösterge olduğunu göstermişlerdir (183). Koyama H. Ve ark.'nın yeni bir çalışmasında (184), diyabet hastalarında sRAGE düzeyi ile, kardiyovasküler mortalite arasında ilişki olduğu saptanmıştır.

Tüm bu çalışmalarda, diyabet hastalarında, diyabet olmayanlara göre daha düşük olan serum sRAGE düzeylerinin, kardiyovasküler olay gelişimi ve mortalite için ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda, Tip 2 diyabet hastalarında gösterilen düşük sRAGE düzeyleri, bu hastalarda ileride gelişecek diyabetik kardiyovasküler komplikasyonların habercisi olabileceğini göstermektedir. Bu, hastaların prospektif takipleri ile kanıtlanabilecektir.

proteinlerin enzimatik olmayan yollardan glikozillenmesi ve oksidasyonu sonucunda oluşan AGEs, , özellikle kronik hiperglisemi ve oksidatif strese belirgin olarak artmaktadır. AGEs hiperglisemi sonucunda artarken, plazmada sRAGE düzeylerinin, glisemik kontrolle olan ilişkisi net değildir. Basta ve ark.'nın (137) tip 2 diyabet hastalarında yaptıkları çalışmada, glisemik kontrol ile (HbA1c), sRAGE düzeyleri arasında ters bir ilişki göstermiş, kronik hiperglisemide sRAGE düzeyleri daha düşük saptamışlardır. Koyama ve ark. çalışmasında, sRAGE ile glisemik kontrol (HbA1c) arasında ilişki saptanmamıştır. HbA1c, diyabet olmayanlarda, esRAGE ile anlamlı ve ters bir ilişkili iken, diyabetiklerde bu korelasyon saptanmıştır.

Biz de, çalışmamızda, glisemik kontrol ile sRAGE düzeyleri arasında ilişki saptamadık. Bunun bir nedeni, HbA1c düzeyinin, yıllar süren değil, kısa süreli glisemik kontrolü göstermesi olabilir. Çalışma hastalarımızın diyabet süresi, diğer çalışmalardaki hastalara göre oldukça kısa olması olabilir. Diyabet süresi uzadıkça, glisemik kontrolde oynamalar olabilmekte ve bozulmuş glisemik kontrol uzun dönemde kardiyovasküler komplikasyon riskini de arttırmaktadır. Çalışmaya aldığımız hastalarda diyabet süresinin kısa olması sonucunda ve herhangi bir kardiyovasküler hastalığı olmayan hastalardan oluşan seçilmiş bir hasta grubu olması nedeniyle, glisemik kontrolle sRAGE arasında ilişki saptanmamış olabilir.

Son yıllarda, AGEs'in çeşitli kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde rol aldığını gösteren çalışmalar yayınlanmıştır. Çeşitli çalışmalarda, sRAGE, aterosklerozdan koruyucu etkisi olabileceği öne sürülmüştür. Ancak sRAGE lerin, kardiyovasküler hastalıklardaki rolü henüz iyi tanımlanamamıştır.

Kalp yetmezliği, sık görülen ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Artmış kalp yetmezliği prevalansının en sık ilişkili olduğu durumlardan biri de diyabettir. Diyabet hastalarında, kalp yetmezliği riski daha yüksektir. Çalışmalarda, tip 2 diayebet

hastalarında, sistolik kalp yetmezliği gibi, diyastolik kalp yetmezliğinin de kardiyovasküler prognozu kötüleştirdiği gösterilmiştir.

Diyabetin, hızlanmış ateroskleroz ve hipertansiyona bağlı olarak miyokarda diyastolik disfonksiyonu ve kasılma bozukluğuna neden olduğu bilinmektedir. Kalp yetmezliğinin bir nedeni olan diyabetik kardiyomyopati, koroner ateroskleroz ve hipertansiyon olmadan, sol ventrikül disfonksiyonu izlendiğinde tanısı konulan klinik durumdur. Diyabetik kardiyomyopatinin en erken bulgusu, asemptomatik diyastolik disfonksiyonudur ve bu ileri evrelerde sistolik disfonksiyonuna ilerler. Diyabetik kardiyomyopati gelişmesinde, hiperglisemi, hiperinsulinemi, inflamasyon ve oksidatif stres önemli rol almaktadır.

AGEs, deri, nöral doku, renal, vasküler ve kardiyak dokuyu da içeren şekilde vücudun birçok yerinde birikir. Birikim, hücre içi ve ekstrasellüler kompartımanda olabilir. RAGE en yoğun olarak, kalp, damar ve akciğer dokusunda bulunur. AGEs, diyabet hastalarında birikim daha fazla ve yoğundur ve özellikle yüksek glukoz düzeylerinde daha fazladır. Diyabet hastalarında, AGEs birikimi, kardiyak disfonksiyonu gelişmesiyle ilişkilidir. AGE lerin kardiyak disfonksiyonu gelişiminde katkıları iki yolla olur. Öncelikle, ekstraselüler matriksteki proteinlerle çapraz bağlar oluştururlar ve aşırı çapraz bağlanma matriks proteinlerinin fleksibilitesini azaltır, oluşan artmış rijidite kalpte diyastolik disfonksiyonuna neden olur. Diyastolik disfonksiyonu gelişimindeki ikinci yol da, değişik hücrelerdeki AGE reseptörlerinin aktivasyonu sonucundadır. Bu reseptörlerden birisi yoluyla TGF-beta upregulasyonu olur ve fibrosiz indüklenir. Ayrıca, bu reseptörlerin aktivasyonu, kardiyak miyositlerde kalsiyum metabolizmasını da etkiler. Tüm bu etkiler sonucunda, diyastolik disfonksiyonu gelişimine neden olur. AGE lerin diyastolik disfonksiyonu gelişimindeki rollerini inceleyen hayvan çalışmaları varken, insan da yapılan çalışma sayısı çok sınırlıdır.

Bera ve ark. tarafından yapılan çalışmada, tip 1 diyabetli hastalarda serum AGE düzeylerinin diyastolik disfonksiyonu ile ilişkisi incelenmiştir. Tip 1 diyabet hastalarında, artmış serum AGE düzeyinin, sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Çalışmada, hipertansiyon gibi, diyastolik disfonksiyonu etkileyebilecek kardiyovasküler hastalığı olan hastalar çıkarıldıktan sonra yapılan

analizde de, benzer şekilde serum AGE düzeyi ile diyastolik disfonksiyonu arasında anlamlı ilişkinin olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda, sol ventrikül diyastolik fonksiyonunu etkileyebilecek, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, kapak hastalığı, aritmi gibi kardiyovasküler hastalığı olmayan 40 tip 2 diyabet hastasının yirmisinde (%50), asemptomatik sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu olduğunu saptadık. Bunlardan 16 hastada (%40) Evre 1 diyastolik disfonksiyonu, 4 hastada ise (%10) Evre 2 diyastolik disfonksiyonu şeklindeydi.

Serum sRAGE düzeylerinin, sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu gelişen tip 2 diyabet hastalarında diyastolik disfonksiyonu olmayan hastalara göre anlamlı olarak düşük olduğunu gösterdik. Serum sRAGE düzeyi ile sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu arasında anlamlı ilişki olduğunu saptadık.

Zabalgotia ve ark.(38), normotansif ve asemptomatik, iyi kontrollü 86 tip 2 diyabetik hastanın %47 sinde sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu saptamışlardır. Bunlardan %30 u Evre 1, %17 si Evre 2 diyastolik disfonksiyonu şeklindedir. Poirier ve ark.(4), koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve böbrek hastalığı olmayan 46 tip 2 diyabet hastasının %60 ında sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu saptamışlardır. Bunların %32 si Evre 1, % 28 i Evre 2 diyastolik disfonksiyonu şeklindedir. Boyer ve ark. (39), 57 normotansif tip 2 diyabetik hastanın %75 inde sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu saptamışlardır. Patil ve ark. (185), 127 asemptomatik tip 2 diyabet hastasının %53 ünde diyastolik disfonksiyonu tespit etmişler ve diyabet süresi uzadıkça, diyastolik disfonksiyonu prevalansının arttığını saptamışlardır. Patil ve ark., yeni yayınlanan bir çalışmalarında, 50 asemptomatik tip 2 diyabet hastasının %64 ünde diyastolik disfonksiyonu bulmuş, diyastolik disfonksiyonu ile yaş ve diyabet süresi arasında anlamlı ilişki saptamışlardır. Masugata ve ark. (186), tip 2 diyabet hastalarında, diyastolik disfonksiyonu ile diyabet süresinin ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Çalışmamızda, tip 2 diyabet hastalarında sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu sıklığı %50 olarak bulunmuştur. Bu sıklık, Patil ve ark., ve Zabalgotia ve ark., çalışmaları ile uyumludur. Poirier ve Boyer ve ark.nın çalışmalarında, diyastolik

disfonksiyonu sıklığı ve evresi daha yüksek olarak bulunmuştur. Bunun en önemli nedeni, bizim çalışmaya aldığımız hastalardaki diyabet süresinin, bu çalışmalara göre oldukça kısa olmasıdır. Diyabet süresi arttıkça, diyastolik disfonksiyonu gelişme riski artmakta ve diyastolik disfonksiyonu derecesi de yükselmektedir. Çalışmamızda da, normal diyastolik fonksiyonu olanlarda ortanca diyabet süresi 1.5 yıl, Evre 1 diyastolik disfonksiyonu olanlarda 3 yıl ve Evre 2 diyastolik disfonksiyonu olanlarda ise ortanca diyabet süresi 8 yıl olarak bulundu. Bulgularımız, önceki çalışmalarla uyumlu olarak, hastalarda diyabet süresi arttıkça diyastolik disfonksiyonu şiddetinin arttığını desteklemektedir.

Çalışmamızda, tip 2 diyabet hastalarında, sRAGE düzeyi ile diyastolik disfonksiyonu varlığı ve evreleri arasında anlamlı ters ilişki saptanmıştır.

Tip 2 diyabet hastalarında yapılmış olan çalışmalarda, sRAGE düzeyinin düşüklüğü ile aterosklerotik hastalık arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. AGEs ile diyastolik disfonksiyonu arasında ilişki bulunmuştur. Ayrıca, sRAGE düzeyinin, ileride gelişebilecek kardiyovasküler olay ve mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda, tip 2 diyabet hastalarında, diyastolik disfonksiyonu gelişen hastalarda sRAGE düzeyi daha düşük olarak saptanmış, dahası diyastolik disfonksiyonu evresindeki artış ile sRAGE düzeyinin daha da azaldığı gösterilmiştir. Diyabet süresi ilerledikçe, sol ventrikül diyastolik fonksiyonu gelişmeye başlamakta, daha sonra diyastolik disfonksiyonu derecesi artmaktadır.

Diyastolik disfonksiyonu varlığında da, kardiyovasküler komplikasyon gelişme riski artmaktadır. Çalışmamızda saptadığımız, sRAGE düzeyi ile diyastolik disfonksiyonu varlığı ve evresi ile olan ilişki önceki çalışmaları desteklemektedir. Çalışmamızda, sRAGE düzeyi azaldıkça diyastolik disfonksiyonu gelişimi sıklaşmakta ve diyastolik disfonksiyonu evresi artmaktadır. Bunun sonucunda da, bu hastalarda kardiyovasküler olay gelişme riski, daha yüksek olarak beklenebilir.

Tip 2 diyabet hastalarında serum sRAGE düzeyi ile sol ventrikül diyastolik fonksiyonu arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışma olan çalışmamızda, tip 2 diyabet hastalarında serum sRAGE düzeyi, sağlıklı bireylere göre düşük olarak bulunmuştur. Tip 2 diyabet hastalarının %50 sinde sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu

saptanmış ve bu hastalarda serum sRAGE düzeyi, diyastolik fonksiyonları normal olanlara göre anlamlı olarak daha düşük olarak ölçülmüştür. Serum sRAGE düzeyi, sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu evresi ile ilişkili olarak bulunmuştur. Tip 2 diyabet hastalarında serum sRAGE düzeyi, diyastolik disfonksiyonu varlığını ve ilerde gelişebilecek diyabetik kardiyomyopatinin öngörücüsü olabilir. Serum sRAGE düzeyi anlamlı olarak düşük saptanan hastalarda, diyabetik kardiyomyopati gelişimini önlemek amacıyla, ACE inhibitörü, angiotensin reseptör blokeri gibi RAAS bloker tedavisi veya hayvan deneylerinde etkinliği gösterilen RAGE uygulamalarının insanlarda yararlı olup olmayacağını gösterecek, prospektif kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. ÇALIŞMA KISITLILIKLARI

- Çalışmanın sınırlılıklarından biri hasta sayısının az olması.
- Çalışmanın kesitsel olması.
- Kanda sRAGE'nin bazı ek varyantları bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda total sRAGE düzeyi bakılmıştır. Bu nedenle serumda sRAGE düzeyinin düşük olması, serumdaki sRAGE'nin farklı isoformlarının düşük olmasından kaynaklanabilir (90).
- Diyastolik disfonksiyonunu değerlendirilirken sol atriyum hacim indeksinin bakılmaması, çalışmanın kısıtlıkları arasında olabilir.

7. SONUÇLAR

- Tip 2 DM hastalarda, serumda gelişmiş glikasyon ürünlerin çözünür reseptörü (sRAGE), sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır.
- sRAGE düzeyi (752.312 pg/ml) altında olan hastaların, tip 2 diyabet hastalığının varlığı ile anlamlı olarak ilişkili bulundu.
- sRAGE ile DM süresi arasında anlamlı ilişki saptandı. Diyabet süresi ve diyastolik disfonksiyonu evresi artıkça sRAGE düzeyi anlamlı olarak azalmaktadır.
- Tip 2 diyabet hastalarında, sRAGE düzeyi ile diyastolik disfonksiyonu varlığı ve evreleri arasında anlamlı ters ilişki saptanmıştır.
- Tip 2 DM hastalarında sol ventrikül diyastolik disfonksiyonun sıklığı %50 olarak bulunmuştur. (% 40 Evre I ve %10 Evre II diyastolik disfonksiyonu)
- sRAGE düzeyi (642.628 pg/ml) altında olan bireylerde diyastolik disfonksiyonu anlamlı olarak sRAGE düzeyi ile ilişkili bulundu.

8. KAYNAKLAR

1. Francis GS. Diabetic cardiomyopathy: fact or fiction? *Heart* 2001;85:247-8.
2. Van Hoesven KH, Factor SM. A comparison of the pathological spectrum of hypertensive, diabetic, and hypertensive-diabetic heart disease. *Circulation* 1990;82:848-55.
3. Galderisi M, Anderson KM, Wilson PW, Levy D. Echocardiographic evidence for the existence of a distinct diabetic cardiomyopathy (the Framingham Heart Study). *The American journal of cardiology* 1991;68:85-9.
4. Poirier P, Bogaty P, Garneau C, Marois L, Dumesnil JG. Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes: importance of maneuvers in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care* 2001;24:5-10.
5. Berg TJ, Snorgaard O, Faber J et al. Serum levels of advanced glycation end products are associated with left ventricular diastolic function in patients with type 1 diabetes. *Diabetes care* 1999;22:1186-90.
6. Hartog JW, Voors AA, Bakker SJ, Smit AJ, van Veldhuisen DJ. Advanced glycation end-products (AGEs) and heart failure: pathophysiology and clinical implications. *European journal of heart failure* 2007;9:1146-55.
7. van Heerebeek L, Paulus WJ. The dialogue between diabetes and diastole. *Eur J Heart Fail* 2009;11:3-5.
8. Bucciarelli LG, Kaneko M, Ananthakrishnan R et al. Receptor for advanced-glycation end products: key modulator of myocardial ischemic injury. *Circulation* 2006;113:1226-34.
9. Cipollone F, Iezzi A, Fazia M et al. The receptor RAGE as a progression factor amplifying arachidonate-dependent inflammatory and proteolytic response in human atherosclerotic plaques: role of glycemic control. *Circulation* 2003;108:1070-7.
10. Forbes JM, Yee LT, Thallas V et al. Advanced glycation end product interventions reduce diabetes-accelerated atherosclerosis. *Diabetes* 2004;53:1813-23.
11. Santilli F, Vazzana N, Bucciarelli LG, Davi G. Soluble forms of RAGE in human diseases: clinical and therapeutical implications. *Current medicinal chemistry* 2009;16:940-52.
12. Yan SF, Ramasamy R, Schmidt AM. The RAGE axis: a fundamental mechanism signaling danger to the vulnerable vasculature. *Circulation research* 2010;106:842-53.

13. Kalea AZ, Schmidt AM, Hudson BI. RAGE: a novel biological and genetic marker for vascular disease. *Clin Sci (Lond)* 2009;116:621-37.
14. Hartog JW, Voors AA, Schalkwijk CG et al. Clinical and prognostic value of advanced glycation end-products in chronic heart failure. *European heart journal* 2007;28:2879-85.
15. Smit AJ, Hartog JW, Voors AA, van Veldhuisen DJ. Advanced glycation endproducts in chronic heart failure. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2008;1126:225-30.
16. Mahajan N, Dhawan V. Receptor for advanced glycation end products (RAGE) in vascular and inflammatory diseases. *Int J Cardiol* 2013.
17. DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI TVİK. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği -2013.
18. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes care* 2004;27:1047-53.
19. BRAUWALD'S HEART DİSEASE: A Text Book of Crdiovascular Medicine 2012.
20. Satman I, Yilmaz T, Sengul A et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes care* 2002;25:1551-6.
21. İ Satman ve TURDEP-II Çalışma Grubu. 2010.
22. de Simone G, Devereux RB, Chinali M et al. Prognostic impact of metabolic syndrome by different definitions in a population with high prevalence of obesity and diabetes: the Strong Heart Study. *Diabetes care* 2007;30:1851-6.
23. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *The New England journal of medicine* 1998;339:229-34.
24. Di Carli MF, Janisse J, Grunberger G, Ager J. Role of chronic hyperglycemia in the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction in diabetes. *Journal of the American College of Cardiology* 2003;41:1387-93.
25. Zarich SW, Nesto RW. Diabetic cardiomyopathy. *American heart journal* 1989;118:1000-12.
26. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation* 2007;115:3213-23.

27. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *The American journal of cardiology* 1972;30:595-602.
28. Voulgari C, Papadogiannis D, Tentolouris N. Diabetic cardiomyopathy: from the pathophysiology of the cardiac myocytes to current diagnosis and management strategies. *Vascular health and risk management* 2010;6:883-903.
29. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *Journal of the American College of Cardiology* 1993;22:6A-13A.
30. Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS et al. Importance of heart failure with preserved systolic function in patients \geq 65 years of age. CHS Research Group. *Cardiovascular Health Study. The American journal of cardiology* 2001;87:413-9.
31. Bertoni AG, Tsai A, Kasper EK, Brancati FL. Diabetes and idiopathic cardiomyopathy: a nationwide case-control study. *Diabetes care* 2003;26:2791-5.
32. Kottmann T, Farr M, Steinberg M et al. The interleukin-6-174G/C polymorphism is a strong and independent predictor for restenosis after coronary stent implantation in diabetic and non-diabetic patients. *European Heart Journal* 2005;26:151-151.
33. Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S et al. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. *The American journal of cardiology* 1996;77:1017-20.
34. Ryden L, Armstrong PW, Cleland JG et al. Efficacy and safety of high-dose lisinopril in chronic heart failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus. Results from the ATLAS trial. *European heart journal* 2000;21:1967-78.
35. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *The New England journal of medicine* 1991;325:303-10.
36. Factor SM, Minase T, Sonnenblick EH. Clinical and morphological features of human hypertensive-diabetic cardiomyopathy. *American heart journal* 1980;99:446-58.
37. Asghar O, Al-Sunni A, Khavandi K et al. Diabetic cardiomyopathy. *Clin Sci (Lond)* 2009;116:741-60.
38. Zabalgaitia M, Ismaeil MF, Anderson L, Maklady FA. Prevalence of diastolic dysfunction in normotensive, asymptomatic patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2001;87:320-3.

39. Boyer JK, Thanigaraj S, Schechtman KB, Perez JE. Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2004;93:870-5.
40. Factor SM, Bhan R, Minase T, Wolinsky H, Sonnenblick EH. Hypertensive-diabetic cardiomyopathy in the rat: an experimental model of human disease. *The American journal of pathology* 1981;102:219-28.
41. Neubauer B, Christensen NJ. Norepinephrine, epinephrine, and dopamine contents of the cardiovascular system in long-term diabetics. *Diabetes* 1976;25:6-10.
42. Scognamiglio R, Avogaro A, Casara D et al. Myocardial dysfunction and adrenergic cardiac innervation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of the American College of Cardiology* 1998;31:404-12.
43. Galderisi M. Diastolic dysfunction and diabetic cardiomyopathy: evaluation by Doppler echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology* 2006;48:1548-51.
44. Johnstone MT, Creager SJ, Scales KM, Cusco JA, Lee BK, Creager MA. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 1993;88:2510-6.
45. Bucala R, Tracey KJ, Cerami A. Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental diabetes. *The Journal of clinical investigation* 1991;87:432-8.
46. Sebbag L, Forrat R, Canet E et al. Effect of experimental non-insulin requiring diabetes on myocardial microcirculation during ischaemia in dogs. *European journal of clinical investigation* 1994;24:686-90.
47. Yoon YS, Uchida S, Masuo O et al. Progressive attenuation of myocardial vascular endothelial growth factor expression is a seminal event in diabetic cardiomyopathy: restoration of microvascular homeostasis and recovery of cardiac function in diabetic cardiomyopathy after replenishment of local vascular endothelial growth factor. *Circulation* 2005;111:2073-85.
48. van Heerebeek L, Hamdani N, Handoko ML et al. Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: importance of fibrosis, advanced glycation end products, and myocyte resting tension. *Circulation* 2008;117:43-51.
49. Heymes C, Vanderheyden M, Bronzwaer JG, Shah AM, Paulus WJ. Endomyocardial nitric oxide synthase and left ventricular preload reserve in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1999;99:3009-16.

50. Asbun J, Villarreal FJ. The pathogenesis of myocardial fibrosis in the setting of diabetic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 2006;47:693-700.
51. Wheeler TJ. Translocation of glucose transporters in response to anoxia in heart. *The Journal of biological chemistry* 1988;263:19447-54.
52. Sun D, Nguyen N, DeGrado TR, Schwaiger M, Brosius FC, 3rd. Ischemia induces translocation of the insulin-responsive glucose transporter GLUT4 to the plasma membrane of cardiac myocytes. *Circulation* 1994;89:793-8.
53. Rodrigues B, Cam MC, McNeill JH. Myocardial substrate metabolism: implications for diabetic cardiomyopathy. *Journal of molecular and cellular cardiology* 1995;27:169-79.
54. McGavock JM, Lingvay I, Zib I et al. Cardiac steatosis in diabetes mellitus: a 1H-magnetic resonance spectroscopy study. *Circulation* 2007;116:1170-5.
55. Ruberg FL. Myocardial lipid accumulation in the diabetic heart. *Circulation* 2007;116:1110-2.
56. Rijzewijk LJ, van der Meer RW, Smit JW et al. Myocardial steatosis is an independent predictor of diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Journal of the American College of Cardiology* 2008;52:1793-9.
57. Cesario DA, Brar R, Shivkumar K. Alterations in ion channel physiology in diabetic cardiomyopathy. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 2006;35:601-10, ix-x.
58. Jweied EE, McKinney RD, Walker LA et al. Depressed cardiac myofilament function in human diabetes mellitus. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 2005;289:H2478-83.
59. Frustaci A, Kajstura J, Chimenti C et al. Myocardial cell death in human diabetes. *Circulation research* 2000;87:1123-32.
60. Cai L, Wang Y, Zhou G et al. Attenuation by metallothionein of early cardiac cell death via suppression of mitochondrial oxidative stress results in a prevention of diabetic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 2006;48:1688-97.
61. An D, Rodrigues B. Role of changes in cardiac metabolism in development of diabetic cardiomyopathy. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 2006;291:H1489-506.
62. Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2004;25:543-67.

63. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001;414:813-20.
64. Stirban AO, Tschoepe D. Cardiovascular complications in diabetes: targets and interventions. *Diabetes care* 2008;31 Suppl 2:S215-21.
65. Jakus V, Rietbrock N. Advanced glycation end-products and the progress of diabetic vascular complications. *Physiological research / Academia Scientiarum Bohemoslovaca* 2004;53:131-42.
66. Nicholl ID, Stitt AW, Moore JE, Ritchie AJ, Archer DB, Bucala R. Increased levels of advanced glycation endproducts in the lenses and blood vessels of cigarette smokers. *Mol Med* 1998;4:594-601.
67. Koschinsky T, He CJ, Mitsuhashi T et al. Orally absorbed reactive glycation products (glycotoxins): an environmental risk factor in diabetic nephropathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1997;94:6474-9.
68. Uribarri J, Cai W, Sandu O, Peppia M, Goldberg T, Vlassara H. Diet-derived advanced glycation end products are major contributors to the body's AGE pool and induce inflammation in healthy subjects. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2005;1043:461-6.
69. Brownlee M. Advanced protein glycosylation in diabetes and aging. *Annual review of medicine* 1995;46:223-34.
70. Vlassara H. Advanced glycation end-products and atherosclerosis. *Annals of medicine* 1996;28:419-26.
71. Haitoglou CS, Tsilibary EC, Brownlee M, Charonis AS. Altered cellular interactions between endothelial cells and nonenzymatically glucosylated laminin/type IV collagen. *The Journal of biological chemistry* 1992;267:12404-7.
72. Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2005;25:932-43.
73. Cooper ME, Bonnet F, Oldfield M, Jandeleit-Dahm K. Mechanisms of diabetic vasculopathy: an overview. *American journal of hypertension* 2001;14:475-86.
74. Kilhovd BK, Berg TJ, Birkeland KI, Thorsby P, Hanssen KF. Serum levels of advanced glycation end products are increased in patients with type 2 diabetes and coronary heart disease. *Diabetes care* 1999;22:1543-8.
75. Hammes HP, Alt A, Niwa T et al. Differential accumulation of advanced glycation end products in the course of diabetic retinopathy. *Diabetologia* 1999;42:728-36.

76. Bucala R, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in diabetic renal and vascular disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 1995;26:875-88.
77. Makita Z, Bucala R, Rayfield EJ et al. Reactive glycosylation endproducts in diabetic uraemia and treatment of renal failure. *Lancet* 1994;343:1519-22.
78. Shehadeh A, Regan TJ. Cardiac consequences of diabetes mellitus. *Clinical cardiology* 1995;18:301-5.
79. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. *Circulation* 2000;101:2271-6.
80. Bauters C, Lamblin N, Mc Fadden EP, Van Belle E, Millaire A, de Groote P. Influence of diabetes mellitus on heart failure risk and outcome. *Cardiovascular diabetology* 2003;2:1.
81. Goh SY, Cooper ME. Clinical review: The role of advanced glycation end products in progression and complications of diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1143-52.
82. Bucciarelli LG, Wendt T, Rong L et al. RAGE is a multiligand receptor of the immunoglobulin superfamily: implications for homeostasis and chronic disease. *Cellular and molecular life sciences : CMLS* 2002;59:1117-28.
83. Stern DM, Yan SD, Yan SF, Schmidt AM. Receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) and the complications of diabetes. *Ageing research reviews* 2002;1:1-15.
84. Tai K, Hitoshi M, Tomonori S et al. ST resolution after mechanical reperfusion closely correlates with myocardial salvage and associated with patients prognosis after acute anteroseptal MI. *Journal of Cardiac Failure* 2004;10:S157-S157.
85. Barlovic DP, Thomas MC, Jandeleit-Dahm K. Cardiovascular disease: what's all the AGE/RAGE about? *Cardiovascular & hematological disorders drug targets* 2010;10:7-15.
86. Zhang L, Bukulin M, Kojro E et al. Receptor for advanced glycation end products is subjected to protein ectodomain shedding by metalloproteinases. *The Journal of biological chemistry* 2008;283:35507-16.
87. Raucci A, Cugusi S, Antonelli A et al. A soluble form of the receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) is produced by proteolytic cleavage of the membrane-bound form by the sheddase a disintegrin and metalloprotease 10 (ADAM10). *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 2008;22:3716-27.

88. Galichet A, Weibel M, Heizmann CW. Calcium-regulated intramembrane proteolysis of the RAGE receptor. *Biochemical and biophysical research communications* 2008;370:1-5.
89. Kusunoki S, Hitoshi S, Kaida K, Arita M, Kanazawa I. Monospecific anti-GD1b IgG is required to induce rabbit ataxic neuropathy. *Annals of Neurology* 1999;45:400-403.
90. Kojima T, Hitoshi M, Tomonori S et al. Human atrial natriuretic polypeptide protect against LV remodeling in patients with AMI - Prospective randomized trial assessed by QGS. *Journal of Cardiac Failure* 2004;10:S157-S157.
91. Sajithlal G, Huttunen H, Rauvala H, Munch G. Receptor for advanced glycation end products plays a more important role in cellular survival than in neurite outgrowth during retinoic acid-induced differentiation of neuroblastoma cells. *The Journal of biological chemistry* 2002;277:6888-97.
92. Huttunen HJ, Fages C, Kuja-Panula J, Ridley AJ, Rauvala H. Receptor for advanced glycation end products-binding COOH-terminal motif of amphoterin inhibits invasive migration and metastasis. *Cancer research* 2002;62:4805-11.
93. Hori O, Brett J, Slattery T et al. The receptor for advanced glycation end products (RAGE) is a cellular binding site for amphoterin. Mediation of neurite outgrowth and co-expression of rage and amphoterin in the developing nervous system. *The Journal of biological chemistry* 1995;270:25752-61.
94. Brett J, Schmidt AM, Yan SD et al. Survey of the distribution of a newly characterized receptor for advanced glycation end products in tissues. *The American journal of pathology* 1993;143:1699-712.
95. Yan SD, Chen X, Fu J et al. RAGE and amyloid-beta peptide neurotoxicity in Alzheimer's disease. *Nature* 1996;382:685-91.
96. Barlovic DP, Thomas MC, Jandeleit-Dahm K. Cardiovascular disease: what's all the AGE/RAGE about? *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*;10:7-15.
97. Vazzana N, Santilli F, Cucurullo C, Davi G. Soluble forms of RAGE in internal medicine. *Intern Emerg Med* 2009;4:389-401.
98. Malherbe P, Richards JG, Gaillard H et al. cDNA cloning of a novel secreted isoform of the human receptor for advanced glycation end products and characterization of cells co-expressing cell-surface scavenger receptors and Swedish mutant amyloid precursor protein. *Brain research Molecular brain research* 1999;71:159-70.
99. Schlueter C, Hauke S, Flohr AM, Rogalla P, Bullerdiek J. Tissue-specific expression patterns of the RAGE receptor and its soluble forms--a result of regulated alternative splicing? *Biochimica et biophysica acta* 2003;1630:1-6.

100. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *The New England journal of medicine* 1988;318:1315-21.
101. Miyata T, Hori O, Zhang J et al. The receptor for advanced glycation end products (RAGE) is a central mediator of the interaction of AGE-beta2microglobulin with human mononuclear phagocytes via an oxidant-sensitive pathway. Implications for the pathogenesis of dialysis-related amyloidosis. *The Journal of clinical investigation* 1996;98:1088-94.
102. Schmidt AM, Yan SD, Stern DM. The dark side of glucose. *Nature medicine* 1995;1:1002-4.
103. Park L, Raman KG, Lee KJ et al. Suppression of accelerated diabetic atherosclerosis by the soluble receptor for advanced glycation endproducts. *Nat Med* 1998;4:1025-31.
104. Tanji N, Markowitz GS, Fu C et al. Expression of advanced glycation end products and their cellular receptor RAGE in diabetic nephropathy and nondiabetic renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2000;11:1656-66.
105. Goova MT, Li J, Kislinger T et al. Blockade of receptor for advanced glycation end-products restores effective wound healing in diabetic mice. *The American journal of pathology* 2001;159:513-25.
106. Wautier JL, Zoukourian C, Chappey O et al. Receptor-mediated endothelial cell dysfunction in diabetic vasculopathy. Soluble receptor for advanced glycation end products blocks hyperpermeability in diabetic rats. *The Journal of clinical investigation* 1996;97:238-43.
107. Bucciarelli LG, Wendt T, Qu W et al. RAGE blockade stabilizes established atherosclerosis in diabetic apolipoprotein E-null mice. *Circulation* 2002;106:2827-35.
108. Wendt TM, Tanji N, Guo J et al. RAGE drives the development of glomerulosclerosis and implicates podocyte activation in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *The American journal of pathology* 2003;162:1123-37.
109. Yamamoto Y, Yamagishi S, Yonekura H et al. Roles of the AGE-RAGE system in vascular injury in diabetes. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2000;902:163-70; discussion 170-2.
110. Yamamoto Y, Kato I, Doi T et al. Development and prevention of advanced diabetic nephropathy in RAGE-overexpressing mice. *The Journal of clinical investigation* 2001;108:261-8.

111. Lue LF, Walker DG, Brachova L et al. Involvement of microglial receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) in Alzheimer's disease: identification of a cellular activation mechanism. *Experimental neurology* 2001;171:29-45.
112. Huttunen HJ, Fages C, Rauvala H. Receptor for advanced glycation end products (RAGE)-mediated neurite outgrowth and activation of NF-kappaB require the cytoplasmic domain of the receptor but different downstream signaling pathways. *The Journal of biological chemistry* 1999;274:19919-24.
113. Taguchi A, Blood DC, del Toro G et al. Blockade of RAGE-amphoterin signalling suppresses tumour growth and metastases. *Nature* 2000;405:354-60.
114. Hofmann MA, Drury S, Fu C et al. RAGE mediates a novel proinflammatory axis: a central cell surface receptor for S100/calgranulin polypeptides. *Cell* 1999;97:889-901.
115. Huttunen HJ, Kuja-Panula J, Sorci G, Agneletti AL, Donato R, Rauvala H. Coregulation of neurite outgrowth and cell survival by amphoterin and S100 proteins through receptor for advanced glycation end products (RAGE) activation. *The Journal of biological chemistry* 2000;275:40096-105.
116. Kislinger T, Fu C, Huber B et al. N(epsilon)-(carboxymethyl)lysine adducts of proteins are ligands for receptor for advanced glycation end products that activate cell signaling pathways and modulate gene expression. *J Biol Chem* 1999;274:31740-9.
117. Hanford LE, Enghild JJ, Valnickova Z et al. Purification and characterization of mouse soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE). *J Biol Chem* 2004;279:50019-24.
118. Yan SF, Barile GR, D'Agati V, Du Yan S, Ramasamy R, Schmidt AM. The biology of RAGE and its ligands: uncovering mechanisms at the heart of diabetes and its complications. *Current diabetes reports* 2007;7:146-53.
119. Wautier MP, Chappey O, Corda S, Stern DM, Schmidt AM, Wautier JL. Activation of NADPH oxidase by AGE links oxidant stress to altered gene expression via RAGE. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism* 2001;280:E685-94.
120. Raj DS, Choudhury D, Welbourne TC, Levi M. Advanced glycation end products: a Nephrologist's perspective. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2000;35:365-80.
121. Gao X, Zhang H, Schmidt AM, Zhang C. AGE/RAGE produces endothelial dysfunction in coronary arterioles in type 2 diabetic mice. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 2008;295:H491-8.
122. Cooper ME. Importance of advanced glycation end products in diabetes-associated cardiovascular and renal disease. *American journal of hypertension* 2004;17:31S-38S.

123. Petrova R, Yamamoto Y, Muraki K et al. Advanced glycation endproduct-induced calcium handling impairment in mouse cardiac myocytes. *Journal of molecular and cellular cardiology* 2002;34:1425-31.
124. Yonekura H, Yamamoto Y, Sakurai S, Watanabe T, Yamamoto H. Roles of the receptor for advanced glycation endproducts in diabetes-induced vascular injury. *Journal of pharmacological sciences* 2005;97:305-11.
125. Candido R, Forbes JM, Thomas MC et al. A breaker of advanced glycation end products attenuates diabetes-induced myocardial structural changes. *Circulation research* 2003;92:785-92.
126. Casselmann C, Reimann A, Friedrich I, Schubert A, Silber RE, Simm A. Age-dependent expression of advanced glycation end product receptor genes in the human heart. *Gerontology* 2004;50:127-34.
127. Simm A, Casselmann C, Schubert A, Hofmann S, Reimann A, Silber RE. Age associated changes of AGE-receptor expression: RAGE upregulation is associated with human heart dysfunction. *Experimental gerontology* 2004;39:407-13.
128. Sun M, Yokoyama M, Ishiwata T, Asano G. Deposition of advanced glycation end products (AGE) and expression of the receptor for AGE in cardiovascular tissue of the diabetic rat. *International journal of experimental pathology* 1998;79:207-22.
129. Tan AL, Forbes JM, Cooper ME. AGE, RAGE, and ROS in diabetic nephropathy. *Seminars in nephrology* 2007;27:130-43.
130. Ahmed N, Thornalley PJ. Advanced glycation endproducts: what is their relevance to diabetic complications? *Diabetes, obesity & metabolism* 2007;9:233-45.
131. Liu J, Masurekar MR, Vatner DE et al. Glycation end-product cross-link breaker reduces collagen and improves cardiac function in aging diabetic heart. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 2003;285:H2587-91.
132. Norton GR, Candy G, Woodiwiss AJ. Aminoguanidine prevents the decreased myocardial compliance produced by streptozotocin-induced diabetes mellitus in rats. *Circulation* 1996;93:1905-12.
133. Nielsen JM, Kristiansen SB, Norregaard R et al. Blockage of receptor for advanced glycation end products prevents development of cardiac dysfunction in db/db type 2 diabetic mice. *European journal of heart failure* 2009;11:638-47.
134. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington P et al. Total soluble and endogenous secretory receptor for advanced glycation end products as predictive biomarkers of coronary heart disease risk in patients with type 2 diabetes: an analysis from the CARDS trial. *Diabetes* 2011;60:2379-85.

135. Falcone C, Emanuele E, D'Angelo A et al. Plasma levels of soluble receptor for advanced glycation end products and coronary artery disease in nondiabetic men. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2005;25:1032-7.
136. Geroldi D, Falcone C, Emanuele E et al. Decreased plasma levels of soluble receptor for advanced glycation end-products in patients with essential hypertension. *Journal of hypertension* 2005;23:1725-9.
137. Basta G, Sironi AM, Lazzerini G et al. Circulating soluble receptor for advanced glycation end products is inversely associated with glycemic control and S100A12 protein. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4628-34.
138. Devangelio E, Santilli F, Formoso G et al. Soluble RAGE in type 2 diabetes: association with oxidative stress. *Free radical biology & medicine* 2007;43:511-8.
139. Santilli F, Bucciarelli L, Noto D et al. Decreased plasma soluble RAGE in patients with hypercholesterolemia: effects of statins. *Free radical biology & medicine* 2007;43:1255-62.
140. Emanuele E, D'Angelo A, Tomaino C et al. Circulating levels of soluble receptor for advanced glycation end products in Alzheimer disease and vascular dementia. *Archives of neurology* 2005;62:1734-6.
141. Montaner J, Perea-Gainza M, Delgado P et al. Etiologic diagnosis of ischemic stroke subtypes with plasma biomarkers. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2008;39:2280-7.
142. Nakamura K, Yamagishi S, Adachi H et al. Circulating advanced glycation end products (AGEs) and soluble form of receptor for AGEs (sRAGE) are independent determinants of serum monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) levels in patients with type 2 diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews* 2008;24:109-14.
143. Nakamura K, Yamagishi S, Adachi H et al. Serum levels of sRAGE, the soluble form of receptor for advanced glycation end products, are associated with inflammatory markers in patients with type 2 diabetes. *Mol Med* 2007;13:185-9.
144. Koyama Y, Takeishi Y, Niizeki T et al. Soluble Receptor for advanced glycation end products (RAGE) is a prognostic factor for heart failure. *Journal of cardiac failure* 2008;14:133-9.
145. Nakamura K, Yamagishi S, Adachi H et al. Elevation of soluble form of receptor for advanced glycation end products (sRAGE) in diabetic subjects with coronary artery disease. *Diabetes/metabolism research and reviews* 2007;23:368-71.
146. Raposeiras-Roubin S, Rodino-Janeiro BK, Grigorian-Shamagian L et al. Soluble receptor of advanced glycation end products levels are related to ischaemic aetiology

- and extent of coronary disease in chronic heart failure patients, independent of advanced glycation end products levels: New Roles for Soluble RAGE. *European journal of heart failure* 2010;12:1092-100.
147. Nin JW, Jorsal A, Ferreira I et al. Higher plasma soluble Receptor for Advanced Glycation End Products (sRAGE) levels are associated with incident cardiovascular disease and all-cause mortality in type 1 diabetes: a 12-year follow-up study. *Diabetes* 2010;59:2027-32.
 148. Fujisawa K, Katakami N, Kaneto H et al. Circulating soluble RAGE as a predictive biomarker of cardiovascular event risk in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2013.
 149. Brutsaert DL, Sys SU, Gillebert TC. Diastolic failure: pathophysiology and therapeutic implications. *Journal of the American College of Cardiology* 1993;22:318-25.
 150. Philbin EF, Rocco TA, Jr. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure with preserved left ventricular systolic function. *American heart journal* 1997;134:188-95.
 151. O'Connor CM, Gattis WA, Shaw L, Cuffe MS, Califf RM. Clinical characteristics and long-term outcomes of patients with heart failure and preserved systolic function. *The American journal of cardiology* 2000;86:863-7.
 152. Zabalgoitia M, Rahman SN, Haley WE et al. Comparison in systemic hypertension of left ventricular mass and geometry with systolic and diastolic function in patients <65 to > or = 65 years of age. *The American journal of cardiology* 1998;82:604-8.
 153. Thomas JD, Weyman AE. Echocardiographic Doppler evaluation of left ventricular diastolic function. *Physics and physiology. Circulation* 1991;84:977-90.
 154. Thomas JD, Choong CY, Flachskampf FA, Weyman AE. Analysis of the early transmitral Doppler velocity curve: effect of primary physiologic changes and compensatory preload adjustment. *Journal of the American College of Cardiology* 1990;16:644-55.
 155. Ishida Y, Meisner JS, Tsujioka K et al. Left ventricular filling dynamics: influence of left ventricular relaxation and left atrial pressure. *Circulation* 1986;74:187-96.
 156. Mirsky I. Assessment of diastolic function: suggested methods and future considerations. *Circulation* 1984;69:836-41.
 157. Ohno M, Cheng CP, Little WC. Mechanism of altered patterns of left ventricular filling during the development of congestive heart failure. *Circulation* 1994;89:2241-50.

158. Bristow JD, Van Zee BE, Judkins MP. Systolic and diastolic abnormalities of the left ventricle in coronary artery disease. Studies in patients with little or no enlargement of ventricular volume. *Circulation* 1970;42:219-28.
159. Greenberg B, Chatterjee K, Parmley WW, Werner JA, Holly AN. The influence of left ventricular filling pressure on atrial contribution to cardiac output. *American heart journal* 1979;98:742-51.
160. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF et al. ACC/AHA guidelines for the clinical application of echocardiography: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology* 1997;29:862-79.
161. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *Journal of the American College of Cardiology* 1997;30:1527-33.
162. Hurrell DG, Nishimura RA, Ilstrup DM, Appleton CP. Utility of preload alteration in assessment of left ventricular filling pressure by Doppler echocardiography: a simultaneous catheterization and Doppler echocardiographic study. *Journal of the American College of Cardiology* 1997;30:459-67.
163. Chinnaiyan KM, Alexander D, Maddens M, McCullough PA. Curriculum in cardiology: integrated diagnosis and management of diastolic heart failure. *American heart journal* 2007;153:189-200.
164. Raev DC. Which left ventricular function is impaired earlier in the evolution of diabetic cardiomyopathy? An echocardiographic study of young type I diabetic patients. *Diabetes Care* 1994;17:633-9.
165. Schnabel RB, Larson MG, Yamamoto JF et al. Relations of Biomarkers of Distinct Pathophysiological Pathways and Atrial Fibrillation Incidence in the Community. *Circulation* 2010;121:200-U45.
166. Zarich SW, Arbuckle BE, Cohen LR, Roberts M, Nesto RW. Diastolic abnormalities in young asymptomatic diabetic patients assessed by pulsed Doppler echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology* 1988;12:114-20.
167. Kahn JK, Zola B, Juni JE, Vinik AI. Radionuclide assessment of left ventricular diastolic filling in diabetes mellitus with and without cardiac autonomic neuropathy. *Journal of the American College of Cardiology* 1986;7:1303-9.

168. Arnold JM, Yusuf S, Young J et al. Prevention of Heart Failure in Patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. *Circulation* 2003;107:1284-90.
169. Robillon JF, Sadoul JL, Jullien D, Morand P, Freychet P. Abnormalities suggestive of cardiomyopathy in patients with type 2 diabetes of relatively short duration. *Diabete & metabolisme* 1994;20:473-80.
170. Astorri E, Fiorina P, Contini GA et al. Isolated and preclinical impairment of left ventricular filling in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetic patients. *Clinical cardiology* 1997;20:536-40.
171. Salazar J, Rivas A, Rodriguez M, Felipe J, Garcia MD, Bone J. Left ventricular function determined by Doppler echocardiography in adolescents with type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Acta cardiologica* 1994;49:435-9.
172. Das AK, Das JP, Chandrasekar S. Specific heart muscle disease in diabetes mellitus--a functional structural correlation. *International journal of cardiology* 1987;17:299-302.
173. OTO A. Diyabet ve Kardiyovasküler Sistem , . *Türk Kardiyoloji Seminerleri* 2007;7 Ekim 2007.
174. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. 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. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 2002;15:167-84.
175. Redkar N, Patil MA, Dhakate T, Kolhe P. Tuberos sclerosi complex presenting as bilateral large renal angiomyolipomas. *BMJ Case Rep* 2012;2012.
176. Schmidt AM, Hasu M, Popov D et al. Receptor for advanced glycation end products (AGEs) has a central role in vessel wall interactions and gene activation in response to circulating AGE proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:8807-11.
177. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington P et al. Total soluble and endogenous secretory receptor for advanced glycation end products as predictive biomarkers of coronary heart disease risk in patients with type 2 diabetes: an analysis from the CARDS trial. *Diabetes*;60:2379-85.
178. Basta G, Del Turco S, Navarra T et al. Inverse Association between Circulating Levels of Soluble Receptor for Advanced Glycation End-Products and Coronary Plaque Burden. *J Atheroscler Thromb*;19:941-8.

179. Katakami N, Matsuhisa M, Kaneto H et al. Decreased endogenous secretory advanced glycation end product receptor in type 1 diabetic patients: its possible association with diabetic vascular complications. *Diabetes Care* 2005;28:2716-21.
180. Selvin E, Halushka MK, Rawlings AM et al. sRAGE and Risk of Diabetes, Cardiovascular Disease, and Death. *Diabetes* 2013;62:2116-21.
181. Flyvbjerg A, Denner L, Schrijvers BF et al. Long-term renal effects of a neutralizing RAGE antibody in obese type 2 diabetic mice. *Diabetes* 2004;53:166-72.
182. Wendt T, Harja E, Bucciarelli L et al. RAGE modulates vascular inflammation and atherosclerosis in a murine model of type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2006;185:70-7.
183. Hudson BI, Harja E, Moser B, Schmidt AM. Soluble levels of receptor for advanced glycation endproducts (sRAGE) and coronary artery disease: the next C-reactive protein? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:879-82.
184. Koyama H, Shoji T, Fukumoto S et al. Low circulating endogenous secretory receptor for AGEs predicts cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:147-53.
185. Patil VC, Patil HV, Shah KB, Vasani JD, Shetty P. Diastolic dysfunction in asymptomatic type 2 diabetes mellitus with normal systolic function. *J Cardiovasc Dis Res* 2011;2:213-22.
186. Masugata H, Senda S, Goda F et al. Left ventricular diastolic dysfunction in normotensive diabetic patients in various age strata. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;79:91-6.