T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAĞCILAR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

YENİ TANI DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA TEDAVİNİN BİYOKİMYASAL PARAMETRELER, ENDOTEL DİSFONKSİYONU VE KARDİYAK VOLÜMDEKİ DEĞİŞİM ÜZERİNE ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Hatice Nihal TOPKAYA

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Numan GÖRGÜLÜ

İstanbul - 2018

TEŞEKKÜR

Her türlü bilgi ve birikimini bizimle paylaşan, iyi ve donanımlı hekimler olabilmemiz için bize her türlü imkanı sağlayan, ufkumuzu açmak ve gelişimimiz için sürekli çabalayan, bizi teşvik eden; hakkaniyeti, anlayışı ve nezaketiyle bizlere örnek olan kıymetli hocam, aynı zamanda tez danışmanım Prof. Dr. Numan GÖRGÜLÜ'ye,

Bilgi ve tecrübeleriyle eğitimimize katkılarından dolayı İç Hastalıkları Kliniği eğitim görevlileri, değerli hocalarım; Doç. Dr. Elif YORULMAZ, Uzm. Dr. Mürselin GÜNEY ve özellikle tez hazırlık sürecimde önemli katkıları olan Doç. Dr. Ahmet Engin ATAY'a,

Tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Suat Hayri KÜÇÜK, Uzm. Dr. Ekrem Bilal KARAAYVAZ, Uzm. Dr. Mikail YETMİŞ başta olmak üzere Uzm. Dr. Erdal GÜNDOĞAN ve Uzm. Dr. Özcan SÖNMEZ'e,

Asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan zevk duyduğum, kliniğimizin bütün uzmanlarına, asistan arkadaşlarıma, hemşire, sekreter ve personeline,

Son olarak, bugüne kadar maddi manevi destekleriyle her an yanımda olan, hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan sevgili ailem ve tüm asistanlığım boyunca aynı evi paylaştığım, her durumda hep yanımda olan sevgili arkadaşım Serap ÖZ'e,

Sonsuz teşekkürü borç bilirim.

Dr. Hatice Nihal TOPKAYA

İstanbul, 2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **ii**

TABLOLAR DİZİNİ ..... **iv**

ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **v**

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **vi**

ÖZET ..... **viii**

ABSTRACT ..... **ix**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. DİABETES MELLİTUS 3

2.1.1. Tanımı ve Tanısı 3

2.1.2. Epidemiyoloji 6

2.1.3. Sınıflandırma 6

2.1.3.1. Tip 1 Diabetes Mellitus 8

2.1.3.2. Tip 2 Diabetes Mellitus 8

2.1.3.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus 10

2.1.3.4. Diğer Özel Tip Diyabetler 11

2.1.4. Diyabetik Hastalarda Standart Bakım İlkeleri 11

2.1.5. Diabetes Mellitusun Komplikasyonları 13

2.1.5.1. Makrovasküler Komplikasyonlar 14

2.1.5.1.1. Kardiyovasküler Hastalıklar 15

2.1.5.1.2. Serebrovasküler Hastalıklar 16

2.1.5.1.3. Periferik Arter Hastalığı 17

2.1.5.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar 17

2.1.5.2.1. Diyabetik Retinopati 17

2.1.5.2.2. Diyabetik Nöropati 18

2.1.5.2.3. Diyabetik Nefropati 20

2.1.6. Diabetes Mellitusun Tedavisinde Kullanılan İlaçlar 21

2.2. ATEROSKLEROZ 26

2.2.1. Tanımı 26

2.2.2. Risk Faktörleri 26
2.2.3. Aterosklerozun Oluşumu 29
2.2.4. Diyabet ve Ateroskleroz 30
2.2.5. Diyabet ve Kalp Yetersizliği 32
2.2.5.1. Pro-BNP 33
2.3. OKSİDATİF STRES 34
2.3.1. Oksidatif Stres Tanımı 34
2.3.2. Serbest Radikaller ve Etkileri 35
2.3.2.1. Lipidler Üzerine Olan Etkileri 37
2.3.2.2. Proteinler Üzerine Olan Etkileri 37
2.3.2.3. Karbonhidratlar Üzerine Olan Etkileri 38
2.3.2.4. Nükleik Asitler Üzerine Olan Etkileri 38
2.3.3. Antioksidanlar 38
2.3.3.1. Süperoksit Dismutaz 39
2.3.3.2. Glutatyon Peroksidaz 40
2.3.3.3. Glutatyon Redüktaz 40
2.3.4. Total Antioksidan Kapasite 40
2.3.5. Diyabet ve Oksidatif Stres 40
2.3.6. Oksidatif Stres ve ADMA (Asimetrik Dimetilarginin) 42
3. GEREÇ VE YÖNTEM 44
4. BULGULAR 47
5. TARTIŞMA VE SONUÇ 57
6. KAYNAKLAR 62

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri (TEMD) 5

Tablo 2. ADA 2017 Diyabet Kılavuzuna Göre DM İçin Risk Kategorisi 5

Tablo 3. ADA2018 Diyabet Kılavuzuna Göre Diabetes Mellitus Sınıflandırılması 7

Tablo 4. Tip 1 ve Tip 2 Diyabetin Ayırıcı Tanısı 10

Tablo 5. Üriner albümin ekskresyonu değerlendirmesi 13

Tablo 6. Kardiyovasküler Hastalıklar Açısından Yüksek Riskli Kabul ve Koruma Programlarına Öncelikli Olarak Dahil Edilmesi Gereken Diyabet Hastaları 15

Tablo 7. Aterosklerotik Risk Faktörleri 27

Tablo 8. Diabetes Mellitus Hastalarında Aterosklerozun Oluşumuna Katkıda Bulunan Faktörler 32

Tablo 9. Bazı Serbest Radikaller ve Özellikleri 36

Tablo 10. Antioksidanların sınıflandırılması 39

Tablo 11. Grupların yaş, cinsiyet ve medikal tedaviye uyum açısından karşılaştırılması 47

Tablo 12. Grupların kilo açısından karşılaştırılması 47

Tablo 13. Grupların biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırılması 48

Tablo 14. Bazı biyokimyasal parametrelerin çoklu karşılaştırması 49

Tablo 15. Grupların lipid profili, hemogram parametreleri ve spot idrarda total protein/kreatinin oranı açısından karşılaştırılması 51

Tablo 16. Grupların ADMA, ProBNP düzeyi ve Ekokardiyografik bulgular ile LV kitle indeksi açısından karşılaştırılması 54

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Diyabetin Kardiyovasküler Komplikasyon Gelişim Fizyopatolojisi 31

Şekil 2. BNP' nin Sentez ve Sekresyonu 34

Şekil 3. Oksidatif Denge 35

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADA: Amerikan Diyabet Birliği

ADMA: Asimetrik dimetil-arjinin

APG: Açlık plazma glukozu

ark.: Arkadaşları

BAG: Bozulmuş açlık glukozu

BGT: Bozulmuş glukoz toleransı

BKİ/VKİ: Beden/Vücut Kitle İndeksi

BNP: Beyin Natriüretik Peptidi

DbKM: Diyabetik kardiyomiyopati

DDAH: Dimetilarjinin dimetil amino hidrolaz

DKA: Diyabetik Ketoasidoz

DM: Diabetes mellitus

DN: Diyabetik nefropati

ET 1: Endotelin-1

GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

hPL: Human plasental laktojen

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

IRMA: İntraretinal mikrovasküler anormallikler

KAH: Koroner arter hastalığı

KKY: Konjestif Kalp Yetersizliği

KVH: Kardiyovasküler hastalık

LADA: Latent Autoimmune Diabetes of Adult (Yetişkinlerde Latent Otoimmun Diyabet)

L-NMMA: N^G-monometil-L-arjinin

LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

LVH: Sol ventrikül hipertrofisi

MODY: Maturity Onset Diabetes of Young (Gençlerin Erişkin Tipi Diyabeti)

MPV: Ortalama Trombosit Hacmi

NADPH: Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate

NOS: Nitrik oksit sentaz

OAD: Oral antidiyabetik

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

PAH: Periferik arter hastalığı

PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitör-1

PDW: Trombosit dağılım genişliği

PPAR-γ: Peroxisome proliferator-activated receptor-γ

RAAS: Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi

RDW: Eritrosit hacim dağılım genişliği

ROT: Reaktif Oksijen Türleri

SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği

SDMA: Simetrik dimetilarjinin

SVH: Serebrovasküler hastalık

TEMD: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

TNF: Tümör nekrozis faktör

TURDEP: Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Projesi

UAE: Üriner albumin ekskresyonu

UKPDS: The United Kingdom Prospective Diabetes Study

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

Amaç: Diyabet, sıklığı tüm dünyada hızla artan küresel bir sağlık sorunudur. Diyabetik hastalarda mortalitenin en sık sebebi kardiyovasküler hastalıklar olup, yapılan çalışmalarda kardiyovasküler hastalık (KVH) gelişim riskinin diyabetiklerde önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir. Biz bu çalışmada, antidiyabetik tedavinin kardiyovasküler etkilerini araştırmak üzere, yeni tanı almış tip 2 DM hastalarında serum ADMA ve proBNP düzeyleri ile LV kitle indeksindeki değişimini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran toplam 76 yeni tanı tip 2 DM hastası alındı. Hastalar kan şekeri seviyesine göre iyi (HbA1c<8.5), orta (HbA1c:8.5-10) ve kötü (HbA1c>10) regüle olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Hastaların tedavi başlangıcı ve 6. aydaki hemogram, biyokimya parametreleri, serum ADMA ve proBNP düzeyi ile LV kitle indeksi değerleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamızda her 3 hasta grubunda da HbA1c anlamlı olarak düşmüştür. Bununla birlikte, serum proBNP düzeyleri gruplar arası ($p>0,05$) ve her grup ayrı ayrı incelendiğinde başlangıç ve 6. ay ortalamaları arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir (sırasıyla $p=0,638$, $p=0,180$ ve $p=0,999$). Serum ADMA düzeyleri ise gruplar arası farklılık göstermezken ($p>0,05$), her 3 grupta da 6. ay ortalamalarında başlangıca göre anlamlı yükseklik saptanmıştır (sırasıyla $p=0,0001$, $p=0,016$ ve $p=0,012$). Grupların LV kitle indeksi ortalamaları incelendiğinde, gruplar arası ($p>0,05$) ve grupların ayrı ayrı başlangıç ve 6. ay ortalamaları arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir (sırasıyla $p=0,468$, $p=0,218$ ve $p=0,188$).

Sonuç: Bu çalışmada antidiyabetik tedavinin tüm hasta gruplarında anlamlı HbA1c düşüşü sağlamasına rağmen, kardiyak göstergelerden olan LV kitle indeksi ve serum proBNP düzeyinde anlamlı farklılığa yol açmadığı, endotel disfonksiyonu markerlarından serum ADMA düzeyini ise ters yönde etkilediği gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Diabetes mellitus, ADMA, proBNP, LV kitle indeksi

ABSTRACT

Aim: Diabetes is a global health problem that is rapidly becoming more frequent around the world. Cardiovascular diseases are the most common cause of mortality in diabetic patients and it has been shown that the risk of developing cardiovascular disease (CVD) is significantly increased in diabetic patients. In this study, we aimed to investigate the changes in serum ADMA and proBNP levels and LV mass index in newly diagnosed type 2 DM patients in order to investigate the cardiovascular effects of antidiabetic treatment.

Materials and Methods: A total of 76 newly diagnosed type 2 DM patients were enrolled to the study who applied to the Internal Medicine Policlinic of the University of Health Sciences, Bağcılar Training and Research Hospital. Patients were divided into 3 groups according to their serum glucose levels; well regulated (HbA1c <8.5), moderate regulated (HbA1c: 8.5-10) and poor regulated (HbA1c> 10). Hemogram, biochemical parameters, serum ADMA, and proBNP levels and LV mass index values in the 6th month were compared to the values at the beginning of the treatment.

Results: In our study, HbA1c was significantly decreased in all three patient groups. However, when the serum proBNP levels were analyzed among the groups ($p > 0.05$) and each group was analyzed separately, there was no significant differences between the baseline and 6th month mean proBNP levels ($p = 0,638$, $p = 0,180$ and $p = 0,999$, respectively). Serum ADMA levels were not significantly different among the groups ($p > 0,05$), whereas in all three groups, significant elevations were found in the 6th month according to baseline ($p = 0,0001$, $p = 0,016$ and $p = 0,012$, respectively). When LV mass index averages of the groups were examined, no significant differences were observed among the groups ($p > 0,05$) and between the beginning and 6th month averages of the groups ($p = 0,468$, $p = 0,218$ and $p = 0,188$, respectively).

Conclusion: In this study, although the antidiabetic treatment provided significant decrease in HbA1c in all patient groups, it was shown that it didn't lead to significant difference in cardiac markers, such as LV mass index and serum proBNP levels, nevertheless, serum ADMA levels, which is endothelial dysfunction marker, were influenced the opposite direction.

Key words: Diabetes mellitus, ADMA, proBNP, LV mass index

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat (KH), yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır (1). Tip 2 diabetes mellitus (DM) sıklığı hem dünya genelinde, hem de ülkemizde giderek artmaktadır. 1998 yılında tamamlanan TURDEP-1 ve 2010 yılında yapılan TURDEP-2 çalışmalarının sonuçlarına göre ülkemizde DM sıklığı dramatik şekilde artmıştır. Bu çalışmalara göre 1998'de % 7 olan DM sıklığı 2010 yılında %13.7'ye yükselmiştir (2).

Tip 2 diyabet hızlanmış aterosklerotik süreç ve artmış kardiyovasküler olay oranı ile ilişkilidir (3,4). Diyabet ile kardiyovasküler komplikasyonların ortaya çıkışı arasındaki ilişki kısmen tip 2 diyabetin sol ventrikül hipertrofisi (LVH) ve benzeri kardiyovasküler hedef organ hasarıyla güçlü ilişkisi ile açıklanabilir (5,6). LVH, koroner arter hastalığından bağımsız olarak kardiyovasküler hastalığın iyi bilinen bir prediktörüdür (7). Bununla birlikte hedef organ hasarından kardiyovasküler hastalığa kadar uzanan patofizyolojik mekanizmalar net değildir. Çeşitli çalışmalarda LVH ile artmış fibrinojen düzeyi arasında bağımsız bir ilişki olduğu gösterilmiştir (8). İnflamasyon ve bunun özel bir parçası olarak da artmış fibrinojen; aterosklerozun ve bunun sonucu olarak vasküler hadiselerin gelişimi ile ilişkilidir (9,10).

Ateroskleroz diyabetin en önemli makrovasküler komplikasyonlarından biri olup diyabetik hastalarda sık görülen serebral vasküler hastalıklar, iskemik kalp hastalıkları, periferik damar hastalıklarının oluşmasında başrol oynar (11). Ateroskleroz, endotel disfonksiyonu, apoptoz, neovaskülarizasyon, matriks dejenerasyonu, inflamasyon, tromboz ve oksidatif stres gibi patofizyolojik mekanizmalar sonucunda arteriyel darlık veya tıkanma oluşması, arterlerin esneklik ve antitrombotik özelliklerinin bozulmasıdır (12,13). Aterosklerotik risk faktörleri; dislipidemi, hipertansiyon, sigara, diabetes mellitus, yaş, cinsiyet, kalıtım, obezite, stres, fiziksel aktivite azlığı, koagülasyona eğilimi artıran faktörler ve oksidatif stres gibi parametreleri içerir.

Nitrik oksit (NO) endotel kaynaklı en önemli vazodilatördür ve L-arjininden NO sentetaz ile sentez edilir (14). NO'nun vasküler düz kas proliferasyonuna, trombosit agregasyonu ve vasküler süperoksit üretimine olumlu etkileri olduğu gibi antiaterosklerotik özellikleri de vardır (15). N^G-monometil-L-arjinin (L-NMMA) ve N^G, N^G-dimetil-L-arjinin (Asimetrik dimetil-arjinin, ADMA) olmak üzere iki tip endojen NO sentetaz inhibitörü vardır. Dolaşan konsantrasyonu L-NMMA'dan 10 kat fazla olan ADMA, insanda NO biyosentezinin majör inhibitörüdür (16). NO sentetaz yolundaki dengesizliklere sebep olan ADMA artışının

endotel disfonksiyonuna yol açarak aterogenezde önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (15,17,18).

Beyin Natriüretik Peptidi (BNP), N-terminal pro-Beyin Natriüretik Peptidi (NT pro-BNP)'den lizozomal degradasyon ve endopeptidazlar aracılığı ile sentezlenen, atrium ve ventriküllerden salgılanan bir peptiddir. BNP ve pro-BNP değerlerinin ölçümü konjestif kalp yetersizliği (KKY) tanısında ve KKY'nin ciddiyetinde tanısal değere sahiptir (19-21). Natriüretik peptidler (BNP ve NT-proBNP), sol ventrikülün volüm ve basınç yükselmesi sonucu salınmaktadır. Natriüretik peptidler (NP) yaş, cinsiyet, kilo ve böbrek fonksiyonlarından etkilenmekle birlikte, serumda yükselmesi KKY ve buna neden olabilecek hemodinaminin varlığını göstermektedir (22-24). Dolayısıyla NP'ler, hemodinamik değişikliklerin göstergesi olarak KKY tanısı ve prognozun belirlenmesinde tüm kılavuzların önerdiği bir parametredir (25-27).

Biz bu çalışmada, yeni tanı konmuş DM hastalarında tedavinin biyokimyasal parametreler, ADMA gibi endotel disfonksiyonu markerları, kardiyak volüm ve pro-BNP düzeyi üzerindeki etkisini değerlendirmek üzere, hastaların tanı ve tedaviden hemen sonraki değerleri ile 6.ay kontrol değerleri arasındaki ilişkiyi inceledik. Böylece diyabetik hastalarda kan şekeri regülasyonu ile kardiak hipertrofi ve yetersizliği yansıtan 3 major parametre arasında ilişki olup olmadığı araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUS

2.1.1. Tanımı ve Tanısı

Diabetes Mellitus (DM), insülin salınımı, insülin etkisi veya bu faktörlerin her ikisinde de bozukluk nedeniyle ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır. Diabetes mellitustaki metabolik düzensizlik, birçok organ sisteminde patofizyolojik değişikliklere neden olur ve sonuçta diyabetik bireylere ve sağlık sistemine olağanüstü bir yük getirir. Diabetes mellitus, dünya çapında artan insidansı, akut ve kronik komplikasyonları (retinal, renal, nöral, kardiyak ve vasküler) ile ciddi morbidite ve mortalite nedenidir (28).

ADA 2017 DM Tanı Kriterleri

1 En az 8 saatlik açlıktan sonra venöz plazma glukoz seviyesinin, 126 mg/dl'ye eşit veya yüksek saptanması
2 Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün belirlediği standartlara göre yapılan 75 gr oral glukoz tolerans testinde (OGTT) 2. saat plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dl'ye eşit veya yüksek olması
3 HbA1c ≥%6.5 (HbA1c testi Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı (National Glycohemoglobin Standardization Program, NGSP) ile sertifikalandırılmış Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışmasına (Diabetes Control and Complications Trial, DCTT) göre standardize edilmiş bir yöntemle çalışılmalıdır.)
4 Hiperglisemiye özgü semptomların (poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı) varlığına ek olarak, günün herhangi bir zamanında rastgele ölçülen venöz plazma glukoz değerinin 200 mg/dl' ye eşit veya yüksek olması

Bu 4 kriterden herhangi birinin bulunması durumunda diabetes mellitus tanısı konur. Fakat hastada semptomlar belirgin değilse ölçümlerin tekrarlanması önerilir.

ADA 2017 diyabet kılavuzuna göre bozulmuş açlık glukozu (IFG, impaired fasting glucose): açlık plazma glukozunun 100 mg/dL (5.6 mmol/L) ve 125 mg/dL (6.9 mmol/L) arasında olmasıdır.

Bozulmuş glukoz toleransı (IGT, impaired glucose tolerance): 75 gram OGTT ile yapılan testte 2. saat plazma glukozunun 140 mg/dL (7.8 mmol/L) ve 199 mg/dL (11.0 mmol/L) arasında olmasıdır.

ADA 2017 diyabet kılavuzu; bozulmuş açlık glukozunu, bozulmuş glukoz toleransını ve HbA1c %5.7-6.4 (39-47 mmol/mol) olmasını prediyabet olarak tanımlanmaktadır. Bu gruba giren bireylerde tip 2 diyabet açısından belirgin derecede artmış risk bulunmaktadır. Ayrıca bu kişilerde kardiyovasküler hastalıklar açısından da artmış risk mevcuttur (29,30).

Tablo 1'den görüleceği üzere, 'İzole BAG' için APG 100-125 mg/dl ve 2.st PG <140 mg/dl, buna karşılık 'İzole BGT' için 2.st PG 140-199 mg/dl ve APG <100 mg/dl olması gerektiği geniş ölçüde kabul görmektedir. 'Kombine BAG + BGT' olarak bilinen durumda ise hem APG 100-125 mg/dl, hem de 2.st PG 140-199 mg/dl arasındadır. Bu kategori, glukoz metabolizmasının daha ileri bozukluğunu ifade eder. Dünya Sağlık Örgütü ve IDF'nin 2006 yılı uzlaşı raporunda, normal APG için üst sınırın 110 mg/dl olması gerektiği belirtilmiş ve BAG tanımının 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir.

Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi, HbA1c %5.7-6.4 (39-46 mmol/mol) aralığında bulunan bireylerin diyabet açısından yüksek riskli olduklarını ve koruma programlarına alınmaları gerektiğini bildirmiştir (1).

Tablo 1: (TEMD) Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri(*) (1)

	Aşikar DM	İzole BAG(**)	İzole BGT	BAG + BGT	DM Riski Yüksek
APG (≥8 st açlıkta)	≥ 126 mg/dl	100-125 mg/dl	< 100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥ 200 mg/dl	< 140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥ 200mg/dl + Diyabetsemptomları	-	-	-	-
A1C(***)	≥ %6.5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	% 5.7-6.4 (39-46 mmol/mol)

(*)Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. 'Aşikar DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole BAG', 'İzole BGT' ve 'BAG + BGT' için her iki kriterin bulunması şarttır. (**)2006 yılı WHO/IDF Raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve BAG 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir. (***)Standardize metotlarla ölçülmelidir.

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A_{1c}, BAG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), BGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu.

Tablo 2: ADA 2017 Diyabet Kılavuzuna Göre DM İçin Risk Kategorisi

Bozulmuş açlık glukozu: açlık plazma glukozunun 100 mg/dL (5.6 mmol/L) ve 125 mg/dL (6.9 mmol/L) arasında olması
Veya
Bozulmuş glukoz toleransı: 75 gram OGTT ile yapılan testte 2. saat plazma glukozunun 140 mg/dL (7.8 mmol/L) ve 199 mg/dL (11.0 mmol/L) arasında olması
Veya
HbA1c % 5.7-6.4 (39-47 mmol/mol) olması
Yapılan biyokimyasal tetkikleri bu aralıkta olan kişi, kendi yaş aralığında olan kişilere göre diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar açısından da artmış riske sahiptir.

2.1.2. Epidemiyoloji

Diyabet tüm dünyada, özellikle de gelişmekte olan ülkelerde epidemik boyutlara ulaşmıştır. DM sıklığı bölgeden bölgeye ve topluluktan topluluğa değişkenlik göstermekle birlikte her ırk ve toplumda görülen bir hastalıktır. Grönland ve Alaska Eskimolarında DM prevalansı düşükken Amerika'da yaşayan Pima Kızılderilileri % 55 ile dünyadaki en yüksek prevalansa sahiptir. Amerika Birleşik Devletler (ABD)'inde 1980 yıllarının başında diyabet prevalansı % 5'lerdeyken 2017 yılında % 10'lara yaklaşmıştır. Bu artış hem kadınlarda hem de erkeklerde olmakla beraber erkeklerde daha ön plandadır. Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre diyabet prevalansı 1980'de % 4.7 iken 2014 yılında % 8.5'a yükselmiştir. Günümüzde orta ve düşük gelirli ülkelerde DM prevalansı daha hızlı artmaktadır (31).

DSÖ verilerine göre 2000 yılında tüm dünyada diyabetli sayısı 171 milyon olup bu rakam 2030 yılında 366 milyona ulaşacaktır. Yine DSÖ'ne göre 2004 yılında hiperglisemiye bağlı gelişen komplikasyonlar sonucu 3.4 milyon kişi hayatını kaybetmiştir. Ne yazık ki sağlık teknolojisindeki tüm gelişmelere ve diyabet konusunda toplumun daha bilinçli olmasına rağmen bu sayı 2030 yılında ikiye katlanacaktır (32).

Ülkemizde dünya ile benzer olarak diyabet oranında önemli bir artış görülmüştür. 2015 Uluslararası Diyabet Federasyonu'na (IDF) göre ülkemiz Avrupa'da diyabet yaygınlığının en yüksek olduğu ülkedir (32). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre ülkemizde kadınlarda prevalans % 14,2 iken erkeklerde ise % 12.2 olarak belirtilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından da desteklenen ilki 1999 yılından yapılan Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans çalışmasında (TURDEP-1) diyabet prevalansı ülkemizde % 7.2 iken 2010 yılında yapılan TURDEP-2 çalışmasında bu oran % 13.7 ulaşmıştır (2). Hastaların % 90 kadarını tip 2 diyabeti olan bireyler oluşturmaktadır.

2.1.3. Sınıflandırma

Diyabet sınıflamasında dört klinik tip yer almaktadır. Bunlardan üçü (tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ve GDM) primer, diğeri (spesifik diyabet tipleri) ise, sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir (1).

Tip 1 diyabet tam veya tama yakın insülin yetmezliği sonucu gelişirken, tip 2 diyabet insülin direnci, bozulmuş insülin sekresyonu ve artmış glukoz yapımı sonucu ortaya çıkar. Ancak Tip 2 diyabet hastaları er ya da geç hiperglisemi kontrolü için insüline ihtiyaç duyar. Bu nedenle önceki yıllarda kullanılan "İnsüline Bağımlı Diabetes Mellitus" ve "İnsüline Bağımlı Olmayan Diabetes Mellitus" terimleri terkedilmiştir. Yeni sınıflamadaki diğer bir

fark ise, sınıflandırmada yaşın bir kriter olduğu "Juvenil Tip" ve "Erişkin Tip" tanımlamalarının da kaldırılmasıdır. Çünkü Tip 1 diyabette otoimmün beta hücre hasarlanması herhangi bir yaşta gelişebilirken, aynı şekilde tip 2 diyabet, sıklıkla ilerleyen yaşla ilişkili olmasına rağmen, artık çocuk ve genç erişkinlerde özellikle obez adolesanlarda da görülmeye başlanmıştır (29,30). Bu nedenle, günümüzde sınıflandırma, hiperglisemiye neden olan patogenez temel alınarak yapılmaktadır.

Tablo 3: ADA 2018 Diyabet Kılavuzuna Göre Diabetes Mellitus Sınıflandırılması

- **Tip 1 DM** Otoimmünitenin sebep olduğu beta hücre hasarı kaynaklı genellikle mutlak insülin yetersizliği mevcuttur. • İmmün aracılıklı • İdiyopatik
- Tip 2 DM İlerleyici insülin sekresyon bozukluğuna bağlı oluşur. Sıklıkla arka planda insülin direnci vardır.
- **Gestasyonel diabetes mellitus (GDM)** Gebeliğin 2. ve 3. trimesterinde ortaya çıkan ve gebelik öncesi diyabetin olmadığı açıkça gösterilmiş olmalıdır.
- **Diğer nedenlere bağlı spesifik diabet tipleri** • Beta hücre fonksiyonlarının genetik defektine bağlı (monogenik diyabet formları-MODY formları) • İnsülinin etkisindeki genetik defektler • Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları • Endokrinopatiler • İlaç veya kimyasal ajanlar • İmmun aracılıklı nadir diyabet formları • Diyabetle ilişkili genetik sendromlar • Enfeksiyonlar

2.1.3.1. Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 diabetes mellitus, pankreas beta hücresinin selektif ve ilerleyici harabiyetine bağlı olarak gelişen ve insülin tedavisinin yaşamın sürdürülmesi için zorunlu olduğu, aksi durumlarda ketoasidoz, koma ve ölümün görülebileceği diyabet tipidir (36). Mutlak insülin eksikliği vardır. Hastaların % 90'ında otoimmün (Tip 1A), % 10 kadarında non-immun (Tip 1B) beta hücre yıkımı söz konusudur (1).

İmmün aracılı tip 1 diyabette adacık hücresi otoantikorları (islet cell antibody, ICA), glutamik asit dekarboksilaz antikorları (anti-GAD) ve insülin antikorlarının bulunması beta hücre harabiyetine neden olan otoimmün teoriyi destekleyen bulgulardır. Bu otoimmün sürecin koksaki B, kabakulak, konjenital rubella gibi bazı viral enfeksiyonlar veya çevresel bir uyarı tarafından tetiklendiği düşünülmektedir (29). Non-immun tip 1 diyabette ise antikorlar da dahil herhangi bir otoimmün neden yoktur. Bilinmeyen nedenlerle β-hücre kaybı ve insülin yetmezliği mevcut olup bu hastalarda ketoasidoza yatkınlık vardır (34).

Genellikle 30 yaşından önce başlar. Okul öncesi (6 yaş civarı), puberte (13 yaş civarı) ve geç adolesan dönemde (20 yaş civarı) üç pik görülür. Ancak son 20 yıldır daha ileri yaşlarda ortaya çıkabilen 'Latent otoimmün diyabet' (LADA: Latent autoimmune diabetes of adult) formunun, çocukluk çağı (<15 yaş altı) tip 1 diyabete yakın oranda görüldüğü bildirilmektedir.

Hiperglisemiye ilişkin (ağız kuruluğu, polidipsi, açlık hissi, poliüri, kilo kaybı ve yorgunluk gibi) semptom ve bulgular aniden ortaya çıkar. Hastalar sıklıkla zayıf ya da normal kilodadır. Bununla beraber, son yıllarda fenotip açısından insülin direnci hakim tip 2 diyabete benzeyen, kilolu/obez kişilerde görülen ve 'Duble diyabet', 'Hibrid diyabet', 'Dual diyabet' veya 'Tip 3 diyabet' olarak adlandırılan tip 1 diyabet formu da tanımlanmıştır (1).

2.1.3.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 diyabet, diyabetin en sık görülen formudur. Bozulmuş insülin sekresyonu, insülin direnci, artmış hepatik glukoz yapımı ve anormal yağ metabolizması ile karakterizedir. Tip 2 diyabet insidansının çok yüksek olduğu toplumlarda erken dönemde ilk saptanan bozukluk insülin direncidir.

İnsülin direnci; hücre-reseptör defektine (post-reseptör düzeyde) bağlı olarak organizmanın ürettiği insülinin kullanımında ortaya çıkan sorunlar nedeniyle glukozun hücre

içine absorbe edilip enerji olarak kullanılamaması durumudur (hücre içi hipoglisemi vardır). Periferik dokularda (özellikle kas ve yağ dokusunda) insülinin etkisi yetersizdir. Kas ve yağ hücresinde glukoz tutulumu azalmıştır.

Tip 2 diabetes mellitus gelişiminde sorumlu tutulan bir diğer mekanizma ise insülin sekresyonunda meydana gelen azalmadır. Pankreas, kan glukoz düzeyine yanıt olarak yeteri kadar insülin salgılayamaz. Karaciğerde glukoz yapımı aşırı derecede artmıştır. Hepatik glukoz yapımı artışından insülin sekresyon defekti ve sabaha karşı daha aktif olan kontr-insüliner sistem hormonları 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 çıkmaktadır.

Tip 2 DM çoğunlukla 30 yaş sonrası ortaya çıkar, ancak obezite sıklığı artışının sonucu olarak özellikle son 10-15 yılda çocukluk ve adolesan çağlarda 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/m^2]. Başlangıçta DKA'ya yatkın değildir. Ancak uzun süreli hiperglisemik seyirde veya β-hücre rezervinin azaldığı ileri dönemlerde DKA görülebilir.

Tip 2 diyabet kronik seyirli bir hastalıktır. Tanı anında genellikle poliüri, polidipsi, polifaji gibi semptomlar mevcuttur. Bununla beraber pek çok hastada başlangıçta hiçbir semptom olmayabilir. Bazı hastalar ise bulanık görme, el ve ayaklarda uyuşma ve karıncalanma, ayak ağrıları, tekrarlayan mantar enfeksiyonları veya yara iyileşmesinde gecikme nedeniyle başvurabilir (1).

Tablo 4: Tip 1 ve Tip 2 Diyabetin Ayırıcı Tanısı*

Klinik Özellikler	T 1 DM	T 2 DM
Başlangıç yaşı	Genellikle ≤ 30 yaş	Genellikle ≥ 30 yaş
Başlangıç şekli	Genellikle akut, semptomatik	Yavaş, çoğunlukla asemptomatik
Ketoz	Sıklıkla var	Sıklıkla yok
Başlangıç kilosu	Genellikle zayıf	Genellikle fazla kilolu/obez
Ailede diyabet yükü	Yok veya belirgin değil	Yoğun
C-peptid	Düşük	Normal/ Yüksek/ Düşük
Otoantikorlar (ICA, AntiGAD, IA2Ab, IAA)	Genellikle pozitif	Negatif
Otoimmün hastalık birlikteliği	Var	Yok

(*TÜRKDİAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2017)

2.1.3.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), ilk kez gebelik sırasında saptanan veya başlayan, değişik derecelerde glukoz tolerans bozukluğu olarak tanımlanmaktadır (35,36). Gebelik sürecinde normal bir fenomen olarak oluşan insülin direnci, diyabetojenik hormonlar olan ve plasentadan salgılanan büyüme hormonu, kortikotropin salgılatıcı hormon, plasental laktojen (hPL) aracılığı ile oluşmaktadır. Plasental hormonlar fetusa her zaman geniş besin kaynağı sağlayabilmek için karbonhidrat ve lipid metabolizmasını etkilemektedirler (37, 38). Normal gebelikte pankreatik beta hücrelerinde hiperplazi ve buna bağlı olarak da erken gebelik döneminde insülin sekresyon ve sensitivitesinde artış görülür. Bunu izleyen dönemde ise insülin direnci gelişir. Maternal insulin direnci 2. trimesterde başlar ve 3. trimesterde pik yapar. Diyabetojenik plasental hormonlar olan büyüme hormonu, kortikotropin salgılatıcı hormon, hPL ve progesteron artışı bu durumdan sorumludur. hPL, gestasyonun 30. haftasında pik yapar ve maternal insülin direncinde major rol oynar (39).

Gestasyonel diyabet için risk faktörleri; genetik yatkınlık, birinci derece akrabalarında diyabet öyküsü olması, obezite, önceki gebeliklerde gestasyonel diyabet öyküsü ve ileri yaşlardaki gebelik durumunu içerir. Genelikle asemptomatik olmakla beraber hidramniyoz, makrozomi ve fetal organomegali (hepatomegali, kardiyomegali), preeklampsi, konjenital

anomaliler (kaudal regresyon, anensefali, spina bifida, kardiyak anomaliler, anal/rektal atrezi, renal anomaliler, situs inversus) gibi komplikasyonlara neden olabilir. Bunun sonucu olarak neonatal mortalite ve morbidite riskinde artış mevcuttur. GDM, doğumla birlikte sıklıkla düzelmekle beraber tip 2 diyabet için risk faktörüdür. Sonraki gebeliklerde tekrarlama riski mevcuttur. Bu nedenle önceki gebeliklerinde gestasyonel diyabet öyküsü olanlar yakından takip edilmelidir (1,40).

2.1.3.4. Diğer Özel Tip Diyabetler

Çeşitli metabolik hastalıkların, genetik bozuklukların ve bazı ilaçların kullanılması sonucu ortaya çıkan diyabet, diğer özel tip diyabetler grubunda değerlendirilir. Örneğin otozomal dominant kalıtımla geçen MODY (maturity onset diabetes of the young) 30 yaş altında görülen insülin sekresyon bozukluğu ile seyreden diyabetin özel alt gruplarından biridir. Ayrıca Turner sendromu, Down sendromu ve Klinefelter sendromu gibi genetik hastalıklara bağlı da diyabet görülebilir. İlaçlardan başta glukokortikoidler olmak üzere atipik antipsikotikler, antiviral ilaçlar, beta adrenerjik agonistler, proteaz inhibitörleri ve bazı antineoplastik ilaçlar gibi pek çok ilaç diyabete sebep olabilir. Akromegali, cushing sendromu, hemokromatoz, kistik fibrozis, pankreatit, glukagonoma gibi metabolik hastalıklar da diyabete neden olabilen durumlar arasındadır. Konjenital rubella, koksaki b ve sitomegalovirus gibi enfeksiyon hastalıklarının da diyabet gelişimine yol açtığına dair çalışmalar mevcuttur (41,42).

2.1.4. Diyabetik hastalarda standart bakım ilkeleri

Diyabet sürekli tıbbi bakım gerektiren kronik bir metabolizma hastalığıdır. Hem tanı anında, hem de her kontrolde hastanın anamnez ve fizik muayenesiyle birlikte komplikasyon durumu ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Hastanın diyabetle ilgili semptomlarının süresi ile hastalığının takip ve tedavisini etkileyebilecek yaşam tarzı, beslenme özellikleri, ek hastalık varlığı, kullandığı ilaçlar ve alışkanlıkları sorgulanmalıdır. Kronik komplikasyonlar açısından göz, böbrek, kardiyovasküler, genitoüriner, gastrointestinal, serebrovasküler ve sinir sistemleri incelenmelidir. Ateroskleroz risk faktörleri açısından sigara, obezite, dislipidemi, hipertansiyon ve aile öyküsü değerlendirilmelidir.

Fizik muayenesinde boy, kilo, kan basıncı ve bel çevresi bakılmalıdır. Tüm organ ve sistem muayeneleri yapılıp özellikle ayaklar başta olmak üzere ciltte diyabetik yara, enfeksiyon odağı varlığı incelenmelidir. Sekonder diyabet nedeni olabilecek hastalık ve durumlar (hemokromatoz, pankreas hastalıkları, endokrinopatiler ve genetik sendromlar)

açısından dikkatli olunmalıdır. Hastalara gerekli beslenme, davranış ve bakım eğitimleri verilmelidir.

Hastaların rutin kontrollerinde kan basıncı değerlendirmesi yapılmalı ve genel hedef ≤140/90 mmHg olmalıdır. Kardiyovasküler risk faktörleri olan ve ciddi hipotansiyon riski bulunmayan genç vakalarda hedef ≤130/80 mmHg olmalıdır. Kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda lipid değerlerinde LDL kolesterol <70 mg/dl, trigliserid <150 mg/dl olmalıdır.

Erişkin diyabetik hastaların mutlaka 3-6 ayda bir HbA1c düzeyi, yıllık açlık lipid profili (total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid), serum kreatinin düzeyi ve EKG'si görülmelidir. Her vizitte idrar incelemesi (keton, protein, sediment) yapılmalıdır. Bunların dışında mikroalbuminüri (üriner albumin ekskresyonu: UAE veya albumin/kreatinin oranı); tip 1 diyabette tanıdan 5 yıl sonra veya pubertede, tip 2 diyabette tanıda ve daha sonra her yıl bakılmalıdır. Sabah ilk idrarda albumin/kreatinin oranı tercih edilmelidir.

TSH tip 1 diyabetli hastaların tümünde ve gerekirse tip 2 diyabet hastalarında bakılmalıdır. TSH normal değilse, serbest-T4 bakılmalıdır. Tip 1 diyabette ilk tanıda otoimmun tiroidit yönünden anti-tiroid peroksidaz (Anti-TPO) ve anti-tiroglobulin (Anti-Tg) antikorları taranmalı, ayrıca metabolik kontrol sağlandıktan sonra TSH kontrolü yapılmalı, test normalse 1-2 yılda bir ya da tiroid hastalığına ilişkin semptom geliştiğinde TSH tekrarlanmalıdır.

Tip 1 diyabetli çocuk ve gençlerde gluten enteropatisine ilişkin antikorlar (serum IgA düzeyi normal olması koşulu ile doku transglutaminazına karşı antikorlar ile anti-endomisyum antikor-IgA) araştırılmalı, antikor pozitif veya semptomatik olgular kesin tanı için endoskopi yapılmak üzere gastroenteroloğa sevk edilmelidir. Özellikle metformin kullanan erişkinlerde ve pernisiyöz anemi kuşkusu olan bireylerde gerektiğinde vitamin B12 düzeyi ölçülmelidir (1).

Tablo 5: Üriner albümin ekskresyonu değerlendirmesi (1)

	Sabah ilk idrarda	24 saatlik idrarda	
	Albumin/kreatinin oranı (mg/g)	**UAE (mg/gün)**	**UAE hızı (mg/dk)**
Normoalbuminüri	< 30	< 30	< 20
Mikroalbuminüri(*)	30 – 300	30 - 300	20 - 200
Makroalbuminüri (Klinik albuminüri)	> 300	> 300	> 200

(*)Son 3-6 ayda yapılan 3 ölçümden en az 2'si normalden yüksek ise mikroalbuminüri kabul edilir. Son 24 saatte yoğun egzersiz yapılmışsa, veya enfeksiyon, yüksek ateş, konjestif kalp yetersizliği, belirgin hiperglisemi ve hipertansiyon varsa UAE yüksek çıkabilir.

UAE: Üriner albumin ekskresyonu.

2.1.5. Diabetes Mellitusun Komplikasyonları

Tüm diyabet hastalarında kan şekeri düzeylerinin kontrol altında olmadığı durumlarda akut ve kronik dönemde çeşitli sistem, organ veya doku hasarları sonucu bazı komplikasyonlar ortaya çıkabilir (43). Diyabetin komplikasyonları akut ve kronik komplikasyonlar olarak, kronik komplikasyonlar ise makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar şeklinde sınıflandırılır.

- **Akut komplikasyonlar (metabolik):**
  - Diyabetik ketoasidoz
  - Hiperosmolar non-ketotik koma
  - Laktik asidoz koması
  - Hipoglisemi koması
- **Kronik komplikasyonlar (dejeneratif):**

1) Makrovasküler komplikasyonlar:

- Kardiyovasküler hastalıklar
- Serebrovasküler hastalıklar
- Periferik damar hastalığı

2) Mikrovasküler komplikasyonlar:

- Diyabetik nefropati
- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nöropati

Diabetes mellitus hastalarının doku ve organlarında çeşitli metabolik, morfolojik ve fonksiyonel değişiklikler meydana gelir. Akut komplikasyonlar yaşamı tehdit eder, koma ve ölümle sonuçlanabilir (44). Kronik komplikasyonların gelişme riski genellikle hiperglisemi süresiyle doğru orantılı olarak artmaktadır. Tip 2 diyabet hastalarının çoğu uzun ve semptomsuz bir hiperglisemi dönemi geçirdikleri için, tanı konduğunda sıklıkla kronik komplikasyonlardan bir veya daha fazlası gelişmiş olabilir (45).

2.1.5.1. Makrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetik hastalarda makrovasküler komplikasyon gelişiminde hızlanmış ateroskleroz en önemli etkendir (46,47). Karakteristik olarak diyabetik hastalarda trigliserid değerleri yükselmekte, HDL düşmekte ve aterojenik küçük ve dens LDL kolesterol partikülleri artmaktadır. Küçük LDL partikülleri daha kolay ve daha güçlü olarak arteriyel duvarlara penetre olabilmekte ve daha fazla oksidatif hasar kapasitesine sahip olmaktadır. Bununla birlikte okside LDL immün sistem tarafından da yabancı cisim olarak algılanmakta ve vasküler yapılara lökosit göçünü hızlandırmaktadır. Bu olaylara bağlı olarak da endotel hücrelerinde ve düz kas hücrelerinde proliferasyon tetiklenmektedir. Diyabetik hastalarda bir diğer önemli fizyopatolojik süreç de LDL partiküllerinin glikolizasyonudur. Gikolizasyonla birlikte LDL partiküllerinin ömrü uzamakta ve daha aterojenik hale gelmektedir. Dislipidemi aterosklerozu hızlandırmakla beraber, endotelin disfonksiyonuna da neden olmaktadır (47). Ayrıca hiperglisemi arter duvarında doğrudan nitrik oksit salınımını inhibe ederek vasküler yapılarda trombosit aktivasyonu, trombogenez ve inflamasyon meydana getirir. (47,48). Ortaya çıkan tromboza yatkınlık, makrovasküler patolojik olayların gelişiminde önemli bir yer tutmaktadır (47,49).

Diyabetin makrovasküler komplikasyonları; kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalık (SVH-inme) ve periferik arter hastalığı (PAH) şeklinde sınıflandırılmaktadır. Makrovasküler komplikasyonlar diyabete bağlı ölümlerin en önemli nedenidir. Her iki cinsiyet eşit oranda etkilenir. Diyabetik hastalar diyabetik olmayanlarla kıyaslandığında diyabetiklerde kardiyovasküler hastalıklar 2-8 kat fazla görülmektedir (1).

2.1.5.1.1. Kardiyovasküler hastalıklar

Diabetes mellitus, kardiovasküler hastalıkların gelişiminde en önemli risk faktörleri arasındadır (50). 1979 yılında yayınlanan Framingam çalışması, 20 yıllık takipler sonrasında aterosklerotik kardiovasküler hastalık gelişme oranının diyabetik hastalarda, diyabetik olmayanlara göre 2–3 kat arttığını göstermiştir (47). Diyabetik hastalarda kardiovasküler olaylardaki artışın nedeni olan fizyopatolojik bağlantılar son derece karmaşık bir yapıya sahiptir ve tam olarak anlaşılamamıştır. Bununla birlikte diyabetik hastalarda oluşan endotel disfonksiyonu ve hızlanmış aterosklerozun kardivasküler komplikasyonların oluşumunda anahtar rol oynadığı düşünülmektedir (46-50).

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların diyabetiklerde en önemli morbidite ve mortalite nedeni olmasında diyabete eşlik eden majör risk faktörlerinin de etkisi bulunmaktadır. Ateroslerotik kardiyovasküler hastalıkların risk faktörleri açısından (dislipidemi, hipertansiyon, sigara, ailede erken kardiyovasküler hastalık öyküsü ve albuminüri varlığı gibi) tüm diyabet hastaları yılda bir kez değerlendirilip gereğinde tedavi başlanmalıdır. Diyabetik hastaların yaklaşık % 80'inde hipertansiyon, % 80'inde dislipidemi ve % 65'inde obezite bulunmaktadır (1,53). Diyabet hastalarında klasik risk faktörlerine eşlik eden oksidatif stres, endotel disfonksiyonu, enflamasyon, bozulmuş fibrinoliz, mikroalbuminüri ve vasküler anormallikler gibi risk faktörleri de ateroslerotik kardiyovasküler hastalıkların gelişmesinde rol oynar (1,51,52).

Tablo 6: Kardiyovasküler Hastalıklar Açısından Yüksek Riskli Kabul ve Koruma Programlarına Öncelikli Olarak Dahil Edilmesi Gereken Diyabet Hastaları

Yaşı ≥ 45 olan erkek ve yaşı ≥ 50 olan kadın diyabetliler
Ayrıca, yaşı < 45 olan erkek ve < 50 olan kadın diyabetlilerde aşağıdaki sorunlardan en az birinin bulunması: • Makrovasküler hastalık (sessiz miyokard infarktüsü, sessiz iskemi, periferik arter hastalığı, karotis arter hastalığı veya serebrovasküler olay) • Mikrovasküler hastalık (özellikle nefropati ve retinopati) • KAH açısından çok sayıda ilave risk faktörleri bulunması (ailevi erken koroner olay veya birinci derece akrabalarda serebrovasküler olay) • Tek bir risk faktörünün ileri düzeyde bulunması (örneğin LDL-kolesterol > 200 mg/dl veya KB >180 mmHg) • Diyabet süresi uzun (> 15 yıl) olan 40 yaş üzeri diyabetliler

Diyabetik olup rutin kontrol amacıyla başvuran hastalarda aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar açısından yüksek riskli hastaları belirlemek için yapılacak değerlendirmelerde; lipid profili, kan basıncı, kardiyovasküler öykü (dispne, göğüs ağrısı), uzun diyabet süresi, glisemik kontrol derecesi, yaşam tarzı düzensizliği (sigara, sedanter yaşam, dengesiz beslenme), empotans öyküsü, abdominal obezite, periferik arter hastalığı varlığı, retinopati varlığı, EKG, sabah ilk idrarda albumin/kreatinin oranı ve eGFR dikkate alınacak parametrelerdir. Şüphe uyandıracak semptomları ve ek hastalıkları olanlara stres testi yapılmalıdır (1).

2.1.5.1.2. Serebrovasküler hastalıklar

Serebrovasküler hastalıklar, diyabetin sık görülen makrovasküler komplikasyonlarından biridir. Diyabet, hiperglisemi, hiperglisemi kontrolü ve inmenin klinik seyri arasındaki ilişki halen tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Diyabet, koroner arter ve diğer aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde ve mortalitede risk faktörü olarak gösterilmiştir (53).

Diyabetik hastalarda daha erken gelişen ve daha hızlı seyirli olan ateroskleroz sebebiyle beyne giden damarlar da değişikliğe uğrar ve trombüs oluşumu, hiperkoagülabilite yaratan faktörlerin de etkisiyle serebrovasküler hastalıklar; diyabetik olmayanlara göre daha sık görülür. İskemik inme riski diyabetli hastalarda %1,8-3 oranında artmakta olup diyabetin bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. İnmeler diyabetiklerde daha fazla sekel bırakır ve daha fazla ölüme neden olur. Diyabete bağlı serebrovasküler komplikasyonlar kadınlarda daha sıktır (54,55). Atrial fibrilasyon riskinin diyabetik hastalarda % 40 oranında arttığı ve iskemik inmenin hemorajik inmeye göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir.

DM olan iskemik inme veya geçici iskemik atak geçirmiş olgularda, ayrıntılı değerlendirmenin bir parçası olarak HbA1c ölçülmelidir. Bu olgularda kan basıncı her muayenede ölçülmelidir. Glisemik hedefler kişiye göre ayarlanmalıdır; ancak inme veya geçici iskemik atak geçiren DM olgularında, mikrovasküler komplikasyonların ve tip 1 DM olgularında makrovasküler komplikasyon riskinin azaltılması için HbA1c seviyesi ≤ %7,0 olacak şekilde bir tedavi uygulanması gerekmektedir. HbA1c seviyesinin ≤ %7,0 olması için, tip 1 ya da tip 2 diyabetiklerde, açlık plazma glukoz seviyesi veya yemek öncesi plazma glukoz hedefinin 4,0-7,0 mmol/L olması gerekir. Ayrıca DM olan inme olgularının vasküler olay gelişimi açısından daha yüksek riske sahip olması nedeniyle LDL değeri ≤ 2,0 mmol/L

olacak şekilde statin ile tedavisi önerilmekle birlikte diyabetik inme olgularında aspirin tedavisi (81-325 mg/gün) de uygun görülmektedir (56).

2.1.5.1.3. Periferik Arter Hastalığı

Periferik arter hastalığı (PAH) diyabetli hastalarda yaygın görülen kardiyovasküler bir komplikasyondur. PAH olan semptomatik hastaların % 20'sinde diabetes mellitus (DM) olduğu gösterilmiştir. PAH, diyabetik bireylerde daha yaygın distal damar tutulumu ile birliktedir ve periferik nöropati ile ilişkili olarak sıklıkla asemptomatiktir. Bu yüzden PAH ile birlikte diyabeti olan hastaların amputasyon riski daha yüksektir. Hem sakatlık ve uzuv kaybını önlemek, hem de yüksek miyokard enfarktüs riski, inme ve ölüm oranlarına sahip bu hastaların tanımlanması için DM hastalarında PAH teşhisi önemlidir (57).

Periferik arter hastalığı için bilinen en önemli risk faktörleri diyabet ve sigaradır. Ayrıca ileri yaş, hipertansiyon ve hiperlipidemi diğer bilinen risk faktörleridir. Diyabetik hastalarda hastalığın süresi, hastanın yaşı, periferik nöropati, periferik arter hastalığı riskini artırır. HbA1c'nin her % 1 artışının periferik arter hastalığı riskini % 28 arttırdığı UKPDS çalışması sonuçlarında bildirilmiştir (58).

Bu hastalarda risklerin ortadan kaldırılması ve diyabet regülasyonu ile birlikte antiagregan tedavinin kardiyovasküler hastalıklar üzerindeki olumlu etkileri düşünülerek periferik arter hastalığında da kullanımı önerilmektedir (59).

2.1.5.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar

2.1.5.2.1. Diyabetik Retinopati

Görme kaybının en önemli nedenlerinden biri diyabetik retinopatidir. Diyabetik hasta grubunda normal kişilere göre körlük gelişme riski 25 kat daha fazla olup erişkin yaştaki diyabetli hastalarda en önemli körlük nedenidir. Diyabetin süresi ve kan şekeri regülasyonu retinopati gelişiminin en önemli belirleyicileridir.

Tip 1 diyabetlilerde, tanıdan 5 yıl sonra başlayarak puberteden itibaren yılda bir, tip 2 diyabetlilerde tanı anında diyabetik retinopati açısından tarama yapılmalı, başlangıçta retinopatisi olmayan ya da minimal retinopatisi bulunan hastalarda yılda bir, ileri evre hastalarda 3-6 ayda bir kontrol yapılmalıdır. Tanıda muayene bulguları normalse, 1 yıl sonra tekrar değerlendirilmelidir. Bulgular yine normalse, takip aralıkları iki yıla çıkarılabilir. Ayrıca gebelik planlayan veya gebe olan diyabetli kadınlarda, kapsamlı bir görme ve göz dibi muayenesi yapılmalıdır (1).

Diyabetik retinopatinin 4 evresi vardır;

1. **Non-proliferatif retinopati:** Sıklıkla diyabetin ilk on yılından sonra görülür. Bu dönemde retinal perisit kaybına, retinal vasküler permeabilite artışına ve retinal kan akımında değişikliklerin gelişmesine bağlı olarak retinal mikroanevrizmalar ve retinal iskemi gelişir.
2. **Pre-proliferatif retinopati:** Eksüdalar, kanamalar, IRMA (intraretinal mikrovasküler anormallikler) ile karakterizedir.
3. **Proliferatif retinopati:** Retinal hipoksiye cevap olarak neovaskülarizasyon görülmeye başlanır. Yeni oluşan damarlar optik sinir ve makulaya yakın yerlerde oluşur, çok kolay rüptüre olup vitröz kanamaya, fibrozise ve sonuçta retina dekolmanına ilerler.
4. **Maküla ödemi**: Proliferatif retinopatiye bağlı traksiyonel retina dekolmanı ve neovasküler glokom ile birlikte en önemli görme kaybı nedenidir (1,60).

2.1.5.2.2. Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropati, diğer periferik nöropati nedenleri dışında, diabetes mellitus seyrinde klinik veya subklinik düzeyde ortaya çıkabilen, periferik sinir tutulumudur. Diyabetik nöropatinin gelişimindeki majör patogenetik hipotezler poliol yolunun aktivasyonu, nonenzimatik glikolizasyondaki artış, vasküler disfonksiyon, lipid metabolizmasının hasarı ve bozulmuş nörotrofizmdir. Diyabet tanısı konduğunda hastaların % 10'unda nöropati bulunurken, 20 yılın sonunda bu oran % 50 olmaktadır. Tip 2 diyabet tanısı konduktan sonra 9 yıl içinde nöropati başladığını gösteren çalşmalar vardır. DM'de nöropati prevelansını % 5 ile % 60 arasında bildiren çalışmalar vardır. Nöropati bulgu ve semptomları olmaksızın sinir ileti anormallikleri de katıldığında bu oran % 100'e çıkmaktadır. Yıllık insidans, diyabetin bilinen süresi ile ilgilidir ve plato yapmaya eğilim göstermez. En sık görülen nöropati formu distal duyusal ve otonomik polinöropatidir. Mononöropatilerden ise en sık karpal tünel sendromu (KTS) görülür. 20 yıldan uzun süreli diyabetiklerde ve diyabet kontrolü kötü olan hastalarda risk iki kat artmaktadır (61).

A. Periferik Polinöropati

1. Distal polinöropati: En yaygın görülen, ilerleyici tablodur. Dengesiz yürüme, ataksik yürüme, el ve ayak kaslarında güçsüzlük görülür.Propriosepsiyon ve hafif dokunma

duyularının azalması ile ilişkilidir. Ağrı ve ısı duyuları da azalmıştır. Dokunma duyusundaki anormal değişiklikler (allodini, ağrı) sonunda duyu kaybına ilerleyebilir. El ve ayaklarda distalden proksimale "eldiven-çorap" tarzı tutulum tipiktir. Ayak ülserleri, enfeksiyonlar ve eklem erozyonları; farkına varılmamış, tekrarlayan, küçük fraktürler; kemikte demineralizasyon bozukluklarına bağlı ayakta ödem, sıcaklık artışı ve şekil bozuklukları olarak tanımlanan nöro-osteo-artropati (Charcot ayağı) gelişebilir. Uygun ayak bakımı ile risk azaltılabilir.

2. Fokal nöropatiler: Aniden başlar ve genellikle birkaç hafta ya da ay içinde spontan olarak gerileyebilir.

- **Kraniyal mononöropatiler:** Kafa çiftlerinden 3., 4., 6. veya 7. sinirler tutulabilir. En sık görüleni, 3. sinir felcidir. Tek taraflı gözde ağrı, diplopi ve pitoz ile karakterizedir, pupilla fonksiyonları korunmuştur.
- **Radikülopati:** Sinir köklerinin tutulumuna bağlı, bant tarzında yayılım gösteren torakal, abdominal veya trunkal ağrılara neden olur.
- **Pleksopati:** Brakiyal ve lumbosakral pleksusların tutulumuna bağlı, ekstremitelere yayılım gösteren ağrılara neden olur.

B. Otonom Nöropati

Ortostatik hipotansiyon

Kardiyak denervasyon sendromu: Kardiyovasküler refleksleri etkiler. Kalp katekolaminlere aşırı duyarlı hale gelir. Disritmiler, egzersiz toleransında azalma, sessiz miyokard infarktüsü, ani ölüme neden olabilir.

Gastrointestinal nöropati: Mide boşalması gecikir (gastroparezi). Motilite azalarak yutma güçlüğü, çabuk doyma, bulantı, kusma görülebilir. Alınan gıdaların absorpsiyonu gecikerek tekrarlayan hipo ve hiperglisemiler nedeniyle diyabet regülasyonunda bozulma meydana gelebilir. Kolon atonisi sonucu konstipasyon, gece diyareleri, kolesistit, safra çamuru gibi gastrointestinal anormallikler görülebilir.

Genitoüriner nöropati: Erektil disfonksiyon, retrograd ejakülasyon ve infertilite, kadınlarda cinsel uyarılma güçlüğü, ağrılı cinsel temas, mesane disfonksiyonu (nörojen mesaneye bağlı inkontinans, enfeksiyon) görülebilir.

Hipogliseminin farkına varamama (hypoglycemia unawareness): Hipoglisemiye kontr-regülatuar hormon (epinefrin, glukagon) yanıtı körelir.

Otonom sudomotor disfonksiyon: Ekstremitelerde kontrol edilemeyen terleme azlığına yol açar.

Gustator terleme (santral hiperhidroz): Özelikle yemeklerden sonra göğüs üst kısım, boyun ve yüzde terleme meydana gelir (1).

2.1.5.2.3. Diyabetik Nefropati

Son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) yol açan en önemli neden diyabetik nefropatidir (DN). Diyaliz yapılan yetişkin hastaların takriben 1/3'ünden diyabet sorumludur. DN'li hastaların % 50-60 kadarı tip 2 diabetes mellitusa (DM) sahiptir. 3 aylık periyod içerisinde yapılan 3 tetkikin, 2 veya daha fazlasında persistan albuminüri >300 mg/24 saat veya >200 mikrog/dakika ile karakterize klinik sendrom diyabetik nefropati olarak tanımlanmaktadır. Bu durumda 24 saatlik idrarda 500 mg'dan daha fazla protein tespit edilir. DN'li hastalarda beraberinde hipertansiyon bulunabileceği gibi glomerüler filtrasyon hızında (GFR) giderek düşme ve proteinüride artış ortaya çıkacaktır (62). Diyabetik nefropati sonucunda böbreğin tüm kısımları yapısal ve fonksiyonel açıdan etkilenmektedir. Kan glukozunun regüle olmamasına bağlı olarak ortaya çıkan çeşitli sitokinler, büyüme faktörleri ve kemokinler diyabetik nefropati için tetikleyici rol oynar. Hiperglisemininin yanında hipertansiyon, dislipidemi, sigara, aile öyküsü ve renin-anjiyotensin-aldosteron aksını etkileyen gen polimorfizmi gibi genetik faktörler de diyabetik nefropati için risk faktörleridir (29,63).

Diyabetin böbrekler üzerindeki olumsuz etkilerini erken farkedebilmek için eGFR ve idrar albumin/kreatinin oranından yararlanılarak tarama yapılır. İdrar albumin/kreatinin oranının sabah ilk idrarda bakılması önerilir. Diyabetik nefropati taraması için tip 1 diyabet hastalarında tanı anından 5 yıl sonra başlamak üzere yılda bir kez, tip 2 diyabetlilerde ise tanı anından itibaren yılda bir kez eGFR ve idrar albumin/kreatinin oranına bakılır. Şayet mikroalbuminüri gelişmişse daha sık aralıklar ile ölçüm yapılması önerilir.

Diyabetik nefropatinin kesin tanısı biyopsi ile konulmaktadır. Ancak bu invazif yöntemin uygulanamadığı durumlarda makroalbüminüri ile birlikte diyabetik retinopatinin bulunması tanıyı güçlendirmektedir. Böbrek plazma akımında artış, intraglomerüler hidrostatik basınç artışı ve glomerüler basınç hızında artış diyabetin erken döneminde görülmekle beraber morfolojik değişim henüz başlamamıştır. Hiperglisemininin tetiklediği metabolik ve hormonal değişiklikler ile beraber pek çok etken bu değişikliklerde rol oynar (63,64).

Diyabetik nefropati böbreğin bütün alanlarında, hem glomerüllerde, hem de tübüler interstisyumda bir dizi ultrastrüktürel değişiklikler gelişmesine neden olur (33). Bunlar; bazal membran kalınlaşması, glomerüler ve tübüler hipertrofi, mezengial genişleme, glomeruloskleroz ve tübülointerstisyel fibrozisdir (33,45,65).

Diyabetik nefropatinin önlenmesi veya ilerlemesinin yavaşlatılmasında glisemik kontrol ve kan basıncı regülasyonu çok önemlidir. Kan basıncı için genel hedef $\leq$ 140/90 mmHg olmalıdır. Kardiyovasküler risk faktörleri olan ve ciddi hipotansiyon riski bulunmayan genç vakalarda ise hedef $\leq$ 130/80 mmHg olmalıdır. Kan basıncı ve mikroalbuminüri için tedavi gerekmesi durumunda ACE inhibitörü ya da ARB tercih edilmelidir. Diyabetik nefropati gelişen hastalarda protein alımı azaltılmalıdır. Eğer GFR'de azalma varsa nefrotoksik ilaçlardan kaçınıp başlanacak her ilaç için doz ayarlaması yapılmalıdır.

Diyabetik nefropatinin en önemli sonucu olan SDBY'nin evrelemesi nondiyabetik hastalardaki gibi kan, idrar, görüntüleme ve patolojik değerlendirmelere göre aşağıdaki şekilde yapılır (1).

Evre 1: eGFR $\geq$ 90 ml/dk/1.73 m^2 ise normal/yüksek GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.

Evre 2: eGFR 60-89 ml/dk/1.73 m^2 ise hafif derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.

Evre 3: eGFR 30-59 ml/dk/1.73 m^2 ise orta derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.

Evre 4: eGFR 15-29 ml/dk/1.73 m^2 ise ileri derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.

Evre 5: eGFR < 15 ml/dk/1.73 m^2 ise veya diyaliz uygulanıyorsa son dönem böbrek yetersizliği vardır.

Kronik böbrek yetersizliği bulunan diyabetli hastalarda 3-6 ayda bir, sabah ilk idrarda albumin/kreatinin oranı ile birlikte eGFR'nin hesaplanabilmesi için serum kreatinin ölçümü yapılması gereklidir (1).

2.1.6. Diabetes Mellitusun Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

2.1.6.1. İnsülin Salgılatıcı (Sekretogog) İlaçlar

Bu grupta pankreas β hücrelerinden insülin salınımını arttıran sulfonilüreler (SU) (Gliklazid, Glipizid, Glibenklamid gibi) ile etki mekanizması benzer, ancak etki süresi daha kısa olan glinidler (GLN; meglitinidler) (Rapeglinid, Nateglinid gibi) yer alır. Her ikisi de glukozdan bağımsız olarak, β hücresi plazma membranı üzerindeki özel reseptörlerine (ATP-bağımlı potasyum kanalları) bağlanıp insülin sekresyonunu arttırarak etki gösterir. Postprandiyal glukoza etkisi daha belirgin olan düşük maliyetli bu grup ilaçların mikrovasküler komplikasyon riskini azalttıkları gösterilmiştir (1).

İnsülin salgılatıcı ilaçların yan etkileri; hipoglisemi, kilo artışı, alerjik reaksiyonlar, deri döküntüleri, hematolojik toksisite (agranülositoz, kemik iliği aplazisi) ve hepatotoksisite olup; tip 1 diabetes mellitus, sekonder diyabet, hiperglisemik acil durumlar, gebelik, travma, stres, cerrahi müdahale, ağır enfeksiyon, ağır hipoglisemiye yatkınlık, sulfonilüre alerjisi, dekompanse karaciğer ve son dönem böbrek yetersizliği gibi durumlarda ise kontrendikedirler.

2.1.6.2. İnsülin Duyarlılaştırıcı ve İnsülin Direncini Azaltmaya Yönelik İlaçlar

Bu grupta, biguanid ve tiazolidindion (TZD, glitazon) olmak üzere iki alt grup ilaç yer alır. Biguanidler karaciğer düzeyinde insülin duyarlılığını arttırarak, TZD'ler ise daha ziyade yağ dokusu düzeyinde insülin direncini azaltarak etki gösterir.

A) Biguanidler: Günümüzde biguanid grubundan yalnızca metformin kullanılmaktadır. Metformin, hücresel düzeyde AMPK (5'-adenozin monofosfat-aktive protein kinaz)'yi aktive etmek ve kısmen mGDP (gliserofosfat dehidrogenaz)'yi inhibe etmek suretiyle etki gösterir. Karaciğerde, tip 2 diyabette artmış olan glukoneogenezi inhibe eder, kas glukoz uptake'ini ve yağ asidi oksidasyonunu bir miktar artırır. Ayrıca barsaktan glukoz absorpsiyonunu azaltır, insülin duyarlılığını arttırır ve iştahı kısmen baskılar. Hipoglisemi riskinin düşük olması, kilo açısından nötr ya da hafif kilo kaybı etkisinin olması ve KV olay riskini azaltıyor olması avantaj sağlamaktadır (1).

Metforminin yan etkileri: Gastrointestinal irritasyon (gaz, şişkinlik gibi yan etkiler genellikle geçicidir), kramplar, diyare, ağızda metalik tat, B12 vitamini eksikliği, laktik asidoz olup; renal fonskiyon bozukluğu (eGFR'ye göre doz azaltılmalı ve eGFR < 30 ml/dk/1.73 m^2 ise kullanılmamalı), karaciğer yetmezliği, laktik asidoz öyküsü, ağır hipoksi, dehidratasyon, kronik alkolizm, akut miyokard infarktüsü, ketonemi ve ketonüri, tedaviye dirençli (sınıf 3-4) konjestif kalp yetersizliği, kronik pulmoner hastalık (kronik obstrüktif akciğer hastalığı),

periferik damar hastalığı, major cerrahi girişim, gebelik ve emzirme döneminde ise kontrendikedir (1).

B) Tiazolidindionlar (TZD, glitazonlar): Bu grup ilaçlar (pioglitazon ve rosiglitazon), hücresel düzeyde nükleer transkripsiyon faktörü PPAR-γ (peroxisome proliferator-activated receptor-γ)'yı aktive eder (PPAR-γ agonistidir). Periferik dokularda (kas, karaciğer ve yağ dokusunda) insülin direncini azaltır, kısmen insüline duyarlılığı arttırır. Yağ dokusunda adiposit diferansiyasyonunu arttırmak suretiyle etkili olmaktadır. HbA1c'yi düşürücü etkileri yüksektir. Bazı çalışmalarda birkaç mmHg'lık KB azalması etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu gruptan, ülkemiz piyasasında yalnızca pioglitazon (PİO) mevcuttur. Hipoglisemi yapmaması, HDL-kolesterolü yükseltmesi ve trigliserid düzeylerini düşürmesi avantaj sağlar; ancak, klasik OAD'lere göre (SU, metformin) daha pahalıdır. PİO'nun sekonder KV olay riskini azalttığı gösterilmiştir (1).

Tiazolidindionların yan etkileri: Ödem, anemi, kilo artışı, sıvı retansiyonu, konjestif kalp yetersizliği, LDL-kolesterol artışı, transaminazlarda yükselme, graves oftalmopatisi olan hastalarda oftalmopatiyi alevlendirme, postmenopozal kadınlarda ve ileri yaştaki erkeklerde kırık riskinde artış ve kemik kitlesinde azalma olup; alanin amino transferaz yüksekliği (ALT >2.5 normal üst sınır), son evre konjestif kalp yetersizliği, kronik ağır böbrek yetersizliği, gebelik, tip 1 diyabetliler, maküla ödemi riski bulunan kişiler, adolesanlar ve çocuklarda ise kontrendikedir (1).

2.1.6.3. Alfa Glukozidaz İnhibitörleri

Alfa glukozidaz inhibitörleri (AGİ) (akarboz ve miglitol), intestinal alfa-glukozidazı kompetitif olarak inhibe etmek suretiyle polisakkaridlerin enzimatik degradasyonunu azaltarak karbonhidratların sindirimini yavaşlatır ve absorpsiyonunu geciktirir. Tokluk kan glukozunu düşürmesi, hipoglisemi riskinin düşük olması, kilo açısından nötr olması, sistemik etkilerinin bulunmaması ve KV olay riskini azaltması avantajları olup; günde üç kez almayı gerektirmesi, glisemiyi düşürmede orta etkinlikte olması ve gastrointestinal yan etkileri uzun süreli kullanımlarını zorlaştıran unsurlardır (1).

Alfa glukozidaz inhibitörlerinin yan etkileri: Şişkinlik, hazımsızlık, diyare, karaciğer enzimlerinde reversibl artış, demir eksikliği anemisi (nadir) olup; inflamatuar barsak hastalığı, kronik ülserasyon, malabsorbsiyon, parsiyel barsak obstrüksiyonu, siroz, gebelik, laktasyon ve 18 yaş altı diyabetlilerde kullanımı kontrendikedir.

2.1.6.4. İnsülinomimetik İlaçlar

Bu ilaçlar genel olarak, endojen insülin sekresyonunu arttırarak etkili olmaktadır. Bu yeni grup içinde, amilin agonistleri ve inkretin mimetik ilaçlar ve yeni geliştirilmekte olan ajanlar yer alır.

2.1.6.4.1. Amilin Analogları

Bir β-hücre hormonu olan 'amilin'in sentetik analoğu olan pramlintid, insülin tedavisine destek amacıyla kullanılmaktadır. Pramlintid, glukagon sekresyonunu azaltır, mide boşalmasını yavaşlatır. Bununla birlikte doygunluk hissini artırır ve bir miktar kilo kaybı sağlar. Günde üç kez subkutan injeksiyon gerektirir ve tokluk glukoz düzeylerine etkilidir (1).

2.1.6.4.2. İnkretin-Bazlı İlaçlar

Tip 2 diyabette önemli defektlerden birisi de inkretin hormonların (GLP-1 ve GIP) düzeyi ve/veya etkisinin azalması ve glukagon sekresyonunun inhibe edilememesidir. Bu grupta yer alan, inkretinmimetik glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1A: Glucagon like peptid-1 receptor agonists) ve inkretin arttıran dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri (DPP4-İ), inkretin hormonları taklit etmek ya da inkretinlerin degradasyonunu inhibe etmek amacıyla geliştirilmiştir; glukoz-bağımlı etki gösterdiği için, monoterapide hipoglisemiye yol açmaz. Bununla beraber, sekretogoglarla SU/GLN veya insüline ilave olarak kullanıldıklarında hipoglisemi görülebilir. Bu sebeple, kombinasyon tedavisinde ilk ilacın dozu azaltılmalıdır (1).

A) İnkretinmimetikler (Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri; GLP-1 analogları; GLP-1A)

Bu grup ilcalar (eksenatid, liksisenatid ve liraglutid gibi) GLP-1 reseptörlerini aktive ederek pankreas β-hücrelerinin glukoza duyarlılığını arttırır, α-hücrelerinden glukagon sekresyonunu baskılar, gastrik boşalmayı geciktirir ve doyma hissini arttırırlar. Etkilerini glukoza bağımlı insülin sekresyonunu arttırarak gösterdikleri için hipoglisemi riski düşüktür. Subkutan injekte edilir. Sistolik kan basıncını hafif şekilde düşürmeleri ve bir miktar kilo kaybı yapmaları kullanım avantajları olup; bulantı, kusma, diyare ve hafif taşikardi şeklinde yan etkileri görülebilir. Bu grup ilaçlar akut pankreatit şüphesi durumunda derhal kesilmelidir. Ayrıca safra yolları hastalığı ve gastroözofagiyal reflü hastalığı olanlarda kullanmaktan kaçınılması önerilmektedir (1).

B) İnkretin artırıcı ilaçlar (dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri; DPP4-İ; gliptinler)

Bunlar, endojen inkretinler olan (GLP-1 ve GIP)'in yıkımını, DPP-4'ü inhibe etmek suretiyle geciktirir; insülin sekresyonunu glukoza bağımlı olarak arttırır, glukagon sekresyonunu azaltır. Bu grupta yer alan DPP4-İ (sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, linagliptin ve alogliptin) oral olarak verilmek üzere geliştirilmiştir. DPP4-İ grubu ilaçlar; yeterli glisemik yanıt sağlanamayan tip 2 diyabetli hastalarda 2. veya 3. ilaç olarak kullanılabilmektedir. Bu grup ilaçlar, genellikle günde bir kez (vildagliptin iki kez) kullanılır; kilo açısından nötr etkili olmaları ve hipoglisemi yapmamaları en önemli avantajlarıdır. Önemli bir yan etkileri bildirilmemiş olup akut pankreatit öyküsü ve kalp yetersizliği olanlarda kullanımda dikkatli olunması önerilmiştir (1).

2.1.6.5. Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri (Glukoretikler; Gliflozinler)

Yeni geliştirilen ve oral olarak kullanılabilen sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2-İ) (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin), tip 2 diyabetli hastaların tedavisinde kullanım alanı bulmaya başlamıştır. Bu grup ilaçlar, renal proksimal tubuluslarda SGLT-2 inhibisyonuna yol açarak, böbrekten glukoz reabsorpsiyonunu azaltır ve idrar yolu ile glukoz ekskresyonunu arttırır. İnsülinden bağımsız olarak etki gösterdiklerinden, diyabetin herhangi bir aşamasında kullanılabilir. Hipoglisemi yapıcı risklerinin düşük olması, bir miktar kilo kaybı sağlaması, hafif kan basıncı düşürücü etkileri, serum ürik asit düzeyini ve albuminüriyi azaltıcı etkileri kullanım avantajlarıdır. Bu grup ilaçların özellikle kadınlarda olmak üzere genitoüriner enfeksiyonlara yol açması, poliüri, sıvı kaybı, hipotansiyon, baş dönmesi, LDL kolesterol ve serum kreatinin düzeyini bir miktar yükseltmeleri başlıca yan etkileridir. Tip 2 diyabetli hastalardan eGFR < 45 ml/dk/1.73 m^2 olanlarda kullanılması önerilmemektedir (1).

2.1.6.6. İnsülin Tedavisi

Tip 2 diyabeti olup oral antidiyabetiklerle regülasyon sağlanamayanlarda, diyetle kontrol altına alınamayan gestasyonel diyabette, hiperglisemik acillerde, tip 1 diabetes mellitus ve LADA olgularında insülin endikasyonu vardır. İnsülin; glukozun hücre içine girişini, glikojen depolanmasını arttırıp hepatik glukoz çıkışını, yağ ve proteinlerin yıkımını azaltır. Kısa etkili (kristalize insülin), hızlı etkili (insülin aspart, insülin lispro, insülin

glulisin), orta etkili (NPH insan insülini), uzun etkili (insülin detemir, insülin glargin, insülin degludec), bunların biyobenzeri ve karışımı olan mikst insülin tipleri vardır. Subkutan uygulanmakla beraber bazı acil durumlarda intramusküler veya intravenöz infüzyon şeklinde uygulanabilir.

İnsülin tedavisinin komplikasyonları; hipoglisemi, kilo artışı, masif hepatomegali (nadir), ödem, anti-insülin antikorları ve alerji, lipoatrofi, lipohipertrofi, kanama, sızma ve ağrı şeklinde sayılabilir.

Tip 2 diyabette insülin endikasyonları; OAD ile iyi metabolik kontrol sağlanamaması, aşırı kilo kaybı, ağır hiperglisemik semptomlar, akut miyokard infarktüsü, akut ateşli hastalıklar, sistemik hastalıklar, hiperozmolar hiperglisemik durum (HHD) veya ketotik koma (DKA), majör cerrahi operasyon, gebelik ve laktasyon, böbrek veya karaciğer yetersizliği, oral antidiyabetiklere alerji veya ağır yan etkiler gelişmesidir (1).

2.2. ATEROSKLEROZ

2.2.1. Tanımı

Ateroskleroz; damar endoteli, monositler, makrofajlar, düz kas hücreleri, bazı büyüme faktörleri ve sitokinlerin yer aldığı kronik inflamatuar olaylar zinciridir. Kardiyovasküler hastalıkların temelinde yatan asıl olay ateroskleroz olup etyopatogenezinde çok sayıda genetik ve çevresel faktörler rol oynamaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar ve inme gibi ateroskleroz kaynaklı hastalıklar, başta gelişmiş ülkeler olmak üzere tüm dünyada mortalite ve morbiditenin başta gelen sebeplerindendir.

2.2.2. Risk Faktörleri

Ateroskleroz, tipik lezyonu aterom plağı olan orta ve büyük çaplı arterlerin intima tabakalarını etkileyen bir hastalıktır. Endotel disfonksiyonu aterosklerotik süreçteki temel mekanizmalardan biridir. Klasik ve yeni belirlenen risk faktörleri endotelde vazodilatatör cevabın azalmasına yol açan kronik hasarlanma oluştururlar. Pek çok çalışmada aterosklerozun oluşumunda genetik, çevresel faktörler, obezite, kronik hastalıklar olmak üzere pek çok risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Aterosklerozun risk faktörleri; majör risk faktörleri, minör risk faktörleri ve yeni risk faktörleri olmak üzere 3 grupta değerlendirilmektedir (11,66).

Tablo 7: Aterosklerotik Risk Faktörleri (66)

MAJOR RİSK FAKTÖRLERİ	**A) <u>Değiştirilebilir Risk faktörleri</u>** 1. Dislipidemi - Hiperkolesterolemi - HDL kolesterol düşüklüğü 2. Hipertansiyon 3. Sigara 4. Diabetes mellitus **A) <u>Değiştirilemeyen Risk Faktörleri</u>** 1. Yaş 2. Cinsiyet 3. Kalıtım
MİNÖR RİSK FAKTÖRLERİ	1. Hipertrigliseridemi 2. Fiziksel aktivite azlığı 3. Obezite 4. Stresli kişilik yapısı
YENİ RİSK FAKTÖRLERİ	1. Koagülasyon eğilimini arttıran faktörler • Fibrinojen • Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) • Hiperhomosisteinemi • Lipoprotein (a) yüksekliği • F-VII, F-VIII, V-WF yüksekliği 2. Enflamasyon göstergeleri (fibrinojen, CRP, Cu, Fe, IL-6, TNF-α gibi)

A) Major Risk Faktörleri

1) Dislipidemi:

Ateroskleroz oluşumu ile LDL kolesterol arasında kuvvetli bir ilişki mevcuttur. Damar duvarında kolesterolden zengin aterom plağı oluşumu ve gelişiminde LDL kolesterolün etkisi

çok önemlidir. LDL kolesterolün küçük çaplı olması nedeniyle intimaya girebilmesi, birikmesi ve modifikasyon yapabilmesi bu durumda önemli rol oynar. HDL kolesterolün düşüklüğü ateroskleroz gelişimi açısından risk faktörü olup yüksekliğinin ise koruyucu etkisi mevcuttur.

2) Hipertansiyon:

Kan basıncının yüksek seyretmesinin yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olduğu birçok çalışmada belirtilmiştir. Hipertansiyonun intima yüzeyinde değişikliklere yol açıp lipid infiltrasyonunu arttırarak aterosklerozun ilerlemesinde rol oynadığı gösterilmiştir.

3) Sigara:

Ülkemizde ve dünyada aterosklerozda rol oynayan düzeltilebilir çevresel etkenlerden en önemlisi sigara kullanımıdır. Sigara; serbest oksijen radikallerini arttırarak endotel fonksiyonlarını bozar ve içerdiği nikotin ile damar tonusunu arttırarak aterosklerozda rol oynar. Sekonder polisitemi yoluyla kan viskositesini arttırmak, kan fibrinojen konsantrasyonunu ve trombosit reaksiyonlarını arttırmak ile HDL kolesterolü düşürmek sigaranın diğer aterosklerotik etkilerindendir.

4) Diabetes Mellitus

5) Yaş ve Cinsiyet:

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların insidans ve prevalansı için yaş güçlü bir risk faktörüdür. Kadınlarda erkeklere göre aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar daha geç başlar. Ateroskleroz çocukluk yaşlarında başlasa da aşikar hastalık için erkeklerde 45 yaş ve üzeri, kadınlarda ise 55 yaş ve üzeri sınır olarak kabul edilir. Kadınlarda ateroskleroza bağlı hastalıkların geç başlamasında östrojenin koruyucu etkisi olduğu düşünülmektedir. Menopozla birlikte serum LDL kolesterol düzeyi yükselmeye başlar ve HDL kolesterol düzeyinde artış durup düşmeye başlar.

6) Kalıtım-Aile Öyküsü:

Aile bireylerinde aterosklerotik kardiyovasküler hastalık olan kişilerde risk 1,3-1,6 kat artar. Tek gen mutasyonuna bağlı lipid metabolizması bozuklukları, hipertansiyon ve diyabet gibi genetik temelleri bilinen hastalıklardan kaynaklanan çeşitli kardiyak risk faktörlerine bağlı olabileceği gibi bağımsız bir risk faktörü de olabilir.

B) Minör Risk Faktörleri

1) Fiziksel aktivite azlığı:

Fiziksel aktivite, kilo ve kan basıncındaki azalmadan bağımsız olarak HDL kolesterolü yükseltir; trigliserid düzeyi ve insülin direncini ise azaltır. Sedanter yaşam biçiminin, kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığına yönelik çalışmalar mevcuttur.

2) Obezite:

Obezite; insülin direnci ve hiperinsülineminin etkisiyle hipertansiyon, dislipidemi ve diabetes mellitusa yol açan olaylar zincirinin ilk halkalarındandır. Aynı zamanda metabolik sendromun önemli bileşenlerinden biridir. Özellikle abdominal obezite ateroskleroz risk faktörü olarak daha anlamlıdır. Bel-göbek çevresinin ateroskleroz ile daha yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca abdominal obezite genellikle hipertansiyon, dislipdemi ve insülin direnci gibi diğer aterosklerotik risk faktörleriyle birliktelik gösterir.

3) Stresli kişilik yapısı:

Psikososyal çevre ve stresli yaşamın ateroskleroz riskini arttırdığına yönelik çalışmalar mevcuttur.

C) Yeni Risk Faktörleri:

1) Koagülasyon eğilimini arttıran faktörler

- Fibrinojen
- Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1)
- Hiperhomosisteinemi
- Lipoprotein (a) yüksekliği
- F-VII, F-VIII, V-WF yüksekliği

2) İnflamasyon göstergeleri (fibrinojen, CRP, Cu, Fe, IL-6, TNF-α gibi)

2.2.3. Aterosklerozun oluşumu

Endotel disfonksiyonu aterosklerotik süreçteki temel mekanizmalardan biridir. Endotel hücreleri; damar duvarının fonksiyonel ve yapısal bütünlüğünü koruyup dengede tutmak amacıyla damar duvarı boyunca oksidatif ve antioksidatif, inflamatuar ve antiinflamatuar olarak dengede tutacak biyolojik maddeler üretir ve salgılar. Endotel hücrelerden üretilip

salgılanan bu biyolojik maddeler; damarsal düz kas hücrelerinde çoğalma ve çoğalmayı önleme; damarlarda kasılma ve gevşeme; ve kanın koagülasyon ve fibrinoliz denge ve kontrolünü de sağlar. Dislipidemi, hipertansiyon, diyabet, sigara, homosistein, hemodinamik etkenler, virüsler, toksinler ve immün reaksiyonlar gibi çeşitli faktörler kronik endotel hasarı ve endotel hücre fonksiyon bozukluğu yaparak ateroskleroza yol açar (13,67).

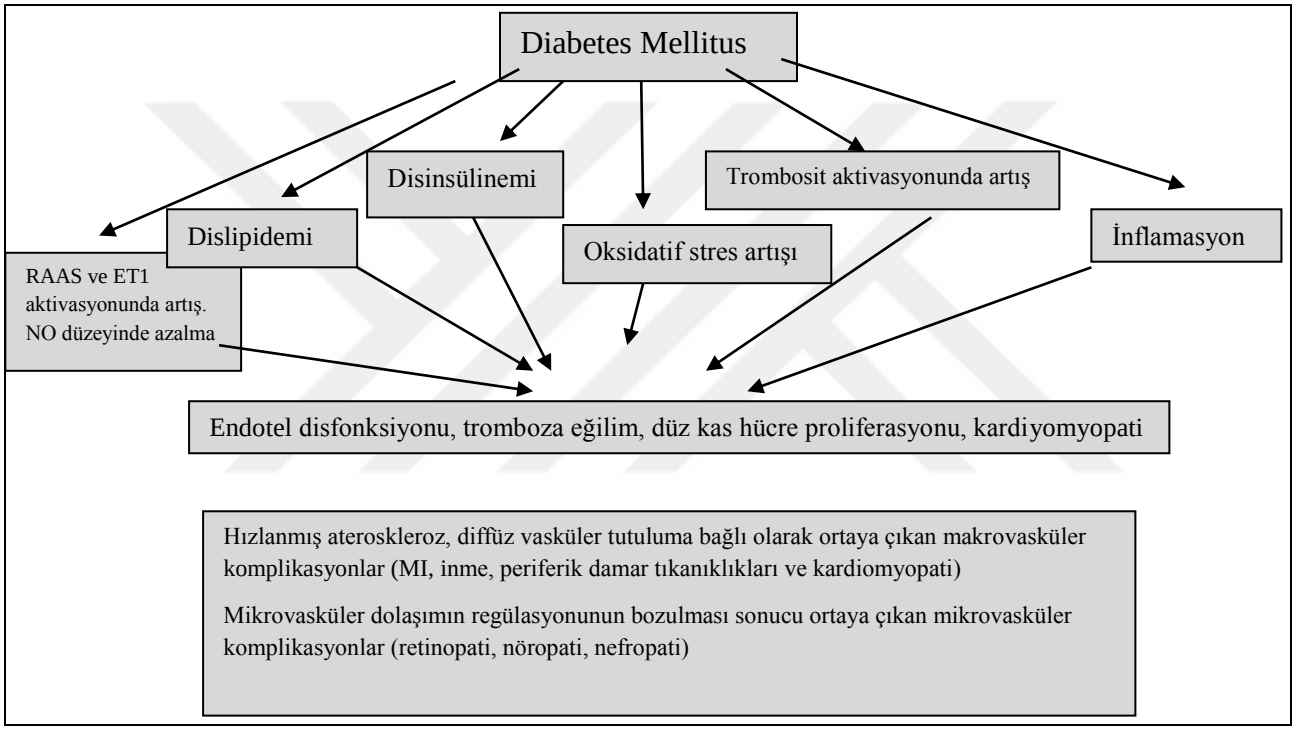
Endotel disfonksiyonunun, artmış geçirgenlik, lökosit adezyonu ve trombozise yol açmasıyla gelişen lokal inflamasyonun etkisiyle ortamda oksidatif stres artar, kemokin ve sitokinlerin salınımı artar (9,13,67). Damar duvarında LDL'nin okside formları ve kolesterol kristalleri olmak üzere lipoproteinler birikir. Kemokin ve sitokinlerin etkisiyle dolaşımdaki monositler damar hasarının olduğu bölgeye toplanır, adezyon moleküllerinin yardımı ile endotelyuma yapışırlar. Trombosit adezyonu gerçekleşir. Monositler subendotelyal alana göç edip farklılaşarak makrofaja dönüşür. Makrofajdan salgılanan sitokinlerin etkisiyle LDL kolesterol subendotelyal ve intimaya infiltre olup okside hale geçer. Okside olmuş LDL kolesterol birikimi başlayıp köpüksü hücre formasyonu gerçekleşerek ateroskleroz başlar. Endotelyum okside lipidlerin tetiklemesiyle birçok büyüme faktörü sentezler. Vasküler düz kas hücreleri damarın intima tabakasına göç edip yerleşir. Bu hücreler çoğalıp ekstrasellüler matriks sentezlemeye başlar, damar duvarı kalınlaşır ve daralma başlamış olur (9,13,67,68).

En erken ateroskleroz lezyonu yağlı çizgi olup makroskopik olarak damar yüzeyinden hafif kabarık çizgilerdir, ancak lümende tıkanıklığa yol açmazlar. Lezyonun ilerlemesi ile makroskopik olarak görülebilen ve damar lümeninde kısmen obstrüksiyona yol açan fibröz plak oluşmaktadır. Plak yırtılması veya çatlaması olduğunda üzerine trombüs binmesi ile oluşan ve asıl klinik olaylara yol açan ilerlemiş lezyonlar ise komplike lezyonlar olarak adlandırılmakta ve ateroskleroz sürecinde son evreyi oluşturmaktadır (69,70).

2.2.4. Diyabet ve Ateroskleroz

Diyabet, makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlara yol açabilen önemli bir hastalıktır. Makrovasküler komplikasyonlar, ateroskleroz gelişmesiyle bağlantılı olup koroner kalp hastalığı (KKH), bunlardan biridir (71). Diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalık gelişme riskinin diyabetik olmayanlara göre 2-3 kat arttığı çalışmalarda belirtilmiştir. Diabetes mellitus, beraberindeki bozulmuş lipid metabolizması ve obezite nedeniyle artan adipositler ve hiperlipideminin de etkisiyle endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır (72).

Hiperglisemi, aldoz redüktaz yoluyla sorbitol oluşumunu da arttırır. Böylece NADPH azalmasına neden olur. NADPH ise glutatyon, askorbat, tokoferol gibi antioksidan moleküllerin üretimi için gereklidir. Hiperglisemi endotel hücrelerinde nitrik oksit sentazda (eNOS) azalmaya, prostanoid maddelerin üretiminde ise artışa neden olur (72). Kısaca diyabette vasküler endoteldeki değişiklikler sonucu oluşan endotel disfonksiyonu: 1) Anjiyotensin 2 ve ET 1 gibi vazokonstrüktörlerin plazma seviyelerindeki artışı, 2) Trombosit ve lökositlerin, artan adhezyon molekülleri ekspresyonu sonucu vasküler endotel adheranslarının artması, 3) NO salınımının azalması ve endotel cevabının bozulması ile karakterizedir (69,73).



Şekil 1: Diyabetin Kardiovasküler Komplikasyon Gelişim Fizyopatolojisi (74)

Diyabetik hastalarda ateroskleroz çok daha erken dönemde ortaya çıkabilmektedir (75). Tip 2 diyabet hastalarının % 75 kadarı kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle yaşamlarını yitirmektedir. Diyabetik hastalar, miyokard enfarktüslü (MI) hastalar arasında sayıca üstün olmakla kalmaz aynı zamanda diyabetik olmayanlara göre prognozları daha kötüdür (76). Diyabetin süresi mevcut risk faktörlerinden bağımsız şekilde koroner kalp hastalığına bağlı mortaliteyi arttırır (77). Asemptomatik koroner hastalık insidansı diyabetik hastalarda yüksektir. Sessiz miyokardiyal iskemi oranı diyabetikler için % 20'den fazla olarak bildirilmektedir. Diyabet, kardiyak otonomik disfonksiyona neden olmakta ve iskemiye karşı ağrı yanıtını bozmaktadır (78).

Tablo 8: Diabetes Mellitus Hastalarında Aterosklerozun Oluşumuna Katkıda Bulunan Faktörler

1) Hiperglisemi
2) Artmış oksidatif stres
3) İleri glikolizasyon son ürünleri
4) Endotel disfonksiyonu
5) Dislipidemi
6) Hipertansiyon
7) Hiperinsülinemi
8) Genetik
9) Artmış prokoagülan aktivite
10) Lökosit aktivasyonu
11) Trombosit aktivasyonu
12) Azalmış fibrinolitik aktivite

Tip 2 diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde multifaktöriyel yaklaşım söz konusudur. ADA sadece iyi bir glisemik kontrolün değil, aynı zamanda ilişkili kardiyovasküler risk faktörlerinin de tanımlanmasını ve agresif tedavilerini önermektedir. Ayrıca genel popülasyona oranla lipid ve kan basıncı değerlerinin kontrolünde daha sıkı hedefleri öngörmektedir (79).

2.2.5. Diyabet ve Kalp Yetersizliği

Diyabet, kalbi; hızlanmış ateroskleroz nedeniyle KAH, kardiyak otonomik nöropati ve diyabetik kardiyomiyopati (DbKM) gelişimine sebep olmak üzere üç biçimde etkilemektedir. Her iki hastalığın toplumda görülme sıklığı hızla arttığı için birlikte bulunma olasılığı da artmaktadır. Diyabetli hastaların yaklaşık % 9-22'sinde kalp yetersizliği gelişmektedir. Asemptomatik diyastolik disfonksiyon sıklığı ise % 52-60'tır (80). Framingham çalışmasına göre diyabetik hastalarda KY erkeklerde 2.1 kat, kadınlarda ise 5 kat daha fazla görülmektedir (81). Bu risk artışı yaş, hipertansiyon, obezite, KAH ve hiperlipidemi gibi faktörlerden bağımsızdır (80). Kalp yetersizliği de tek başına diyabet gelişimi için bir risk faktörüdür.

KY'li hastalarda DM sıklığı % 13-47. Kalp yetersizliği saptanan yaşlı hastaların % 28'inde 3 yıl içinde diyabet gelişmektedir (82). KY gelişimi ile kan şekeri regülasyonu arasındaki ilişki de gösterilmiştir. UKPDS çalışmasında HbA1c düzeyindeki her % 1'lik artış, KY sıklığını % 8 oranında arttırmıştır (80).

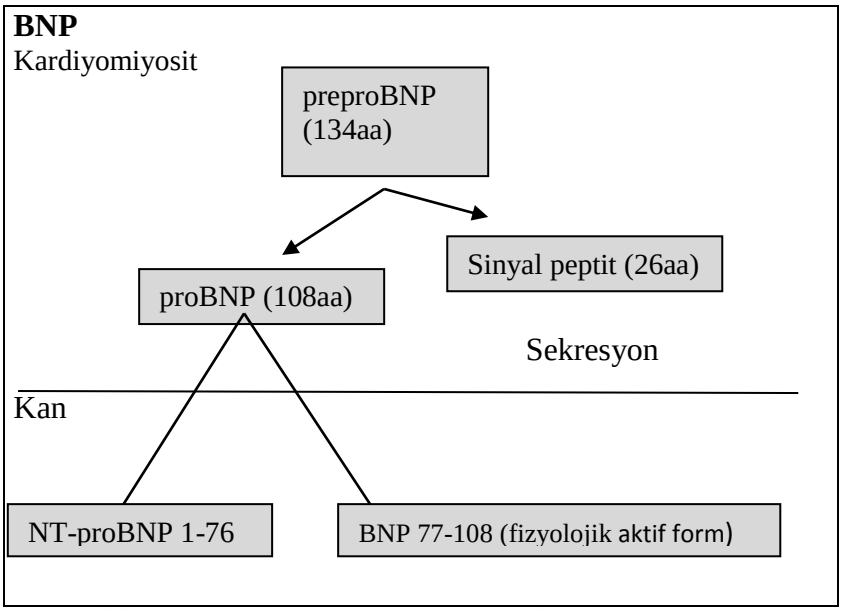
Diyabetli hastalarda KY morbidite ve mortalitesi, diyabet saptanmayanlara göre artmaktadır (83). Tüm bu epidemiyolojik veriler sonucunda, diyabetin iskemi dahil tüm diğer faktörlerden bağımsız olarak, kalpte bazı fonksiyonel, biyokimyasal ve morfolojik bozukluklara yol açtığı ve bu değişikliklerden bazılarının diyabetin çok erken döneminde başladığı sonucuna varılmıştır (80).

Diyabetik kardiyomiyopati (DbKM), ilk kez 1972 yılında Rubler ve ark. tarafından tanımlanmıştır. DbKM; "Diyabetik hastalarda KAH, hipertansiyon veya kapak hastalığı olmadan ortaya çıkan miyokardiyal disfonksiyon" olarak tanımlanır (84). DbKM kliniğinde görülen en erken bulgu diyastolik disfonksiyondur. Diyastolik disfonksiyon gelişmesinden, ventriküler hipertrofi ve fibrozis sorumludur. DbKM ileri evrelerinde sistolik disfonksiyon da gelişir ve kalp yetersizliği ağırlaşır (80).

2.2.5.1. Pro-BNP

B tipi natriüretik peptid, ventriküler volüm genişlemesine ve basıncın fazla yüklenmesine cevap olarak kardiyak ventriküllerden salınan bir nörohormondur. Salınan BNP miktarının ventriküler volüm genişlemesi ve basınç yüklenmesi ile doğru orantılı olduğu çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir (85-91).

BNP, 32 aminoasit içeren bir polipeptiddir. Plazmadaki BNP'nin kaynağı kalp ventrikülleridir. Myosit içinde sentez edilen preproBNP, 134 aminositten oluşur. ProBNP oluşturmak üzere 26 aminoasitlik bir sinyal peptidi ayrılır. Salınım, ventrikül genişlemesi ve basınç yükü ile doğru orantılı olarak artar (91). ProBNP, sekretuar granüller içinde paketlenmez, kan içine salınmadan önce ileri derecede düzenlenmiş olmalıdır. Böylece; BNP konsantrasyonları, hızlı ve düzensiz olarak değişmez. Sürekli bir ventriküler genişleme ve basınç artışı olduğunda ProBNP kana salınır ve fizyolojik olarak aktif hormon BNP ile inaktif bir metabolit olan N terminal BNP'ye parçalanır (92). Bununla beraber akut BNP sentez ve salgılanımı, gen düzeyinde düzenlenir. İnsanda BNP geni, 1. kromozomda yerleşmiştir ve bir prohormon olan 108 aminoasitlik proBNP' yi kodlar (93).

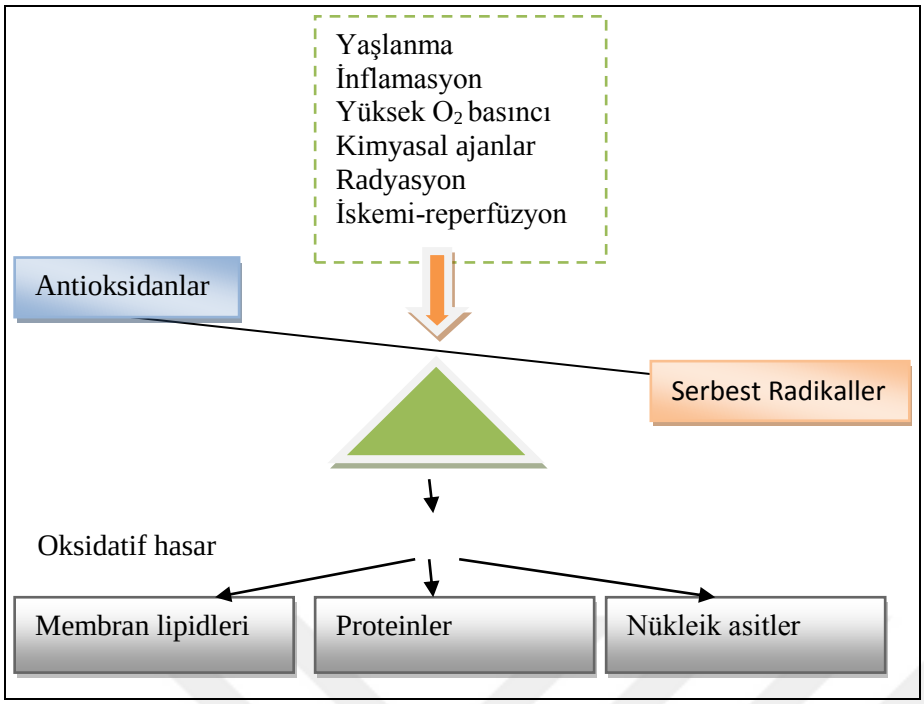


Şekil 2: BNP' nin Sentez ve Sekresyonu (92)

2.3. OKSİDATİF STRES

2.3.1. Oksidatif Stres Tanımı

Oksidatif stres, hücresel metabolizma sırasında oluşan hidroksil radikali, süperoksit radikali ve hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen türlerinin artışı (ROS) ile onları detoksifiye eden antioksidanların yetersizliği sonucu oksidatif dengenin bozulması olarak tanımlanır. Oksidatif stresteki artış sonucunda oluşan reaktif oksijen türleri hücre içi lipid ve protein yapıların çift bağ içeren gruplarına ve DNA'daki bazların çift bağlarına saldırır ve bir hidrojen atomu koparak zincirleme oksidasyon reaksiyonlarını başlatırlar. Sonuçta hücre içi lipid, protein ve DNA gibi makromoleküller hasarlanarak hücre zedelenmesi veya hücre ölümü meydana gelir (94). Oksidatif stres, başta kanser olmak üzere diyabet, kardiyovasküler ve nörolojik hastalıklar, ateroskleroz ve inflamatuar bozukluklar gibi birçok hastalığın patogenezinden sorumludur (95-98).



Şekil 3: Oksidatif Denge (94)

2.3.2. Serbest Radikaller ve Etkileri

Dış yörüngelerinden birinde eşleşmemiş elektron içeren bileşiklerdir. Reaktif ve kısa ömürlüdürler. Serbest radikaller, normal bir metabolizmanın devamı olarak veya hücrede enerji üretimi için gerekli olan birçok reaksiyon tarafından üretilebilmektedir (99). Yüksek aktiviteye sahip ve kararlı duruma gelme eğilimindeki bu moleküller, diğer moleküllerle en dış yörüngedeki molekülü ile etkileşeme girerler. Başta lipid, protein, karbohidrat, DNA ve enzim gibi hücrelerin temel yapı taşları olmak üzere hücrenin her foksiyonunu etkileyecek şekilde hasar bırakabilirler.

.

Tablo 9: Bazı Serbest Radikaller ve Özellikleri (100)

Hidrojen peroksit	H-	Bilinen en basit radikal
Nitrojen oksit	NO	L- arjinin aminoasitinden in vivo üretilir
Süperoksit radikali	O2-	Oksijen metabolizmasının ilk ana ürünü
Hidroksil radikali	OH-	En toksik oksijen metaboliti
Hidrojen peroksit	H2O2	Reaktivitesi çok düşük, moleküler hasar yeteneği zayıf
Perhidroksi radikal	HO2-	Lipidlerde hızlı çözünerek lipid peroksidasyonunu arttırır
Nitrojen dioksit	NO2	NO'in oksijen ile reaksiyonundan üretilir
Alkoksil	RO-	Organik peroksitlerin yıkımı ile üretilen oksijen metaboliti
Singlet oksijen	O2- .	Yarılanma ömrü hızlı, güçlü oksidatif oksijen formu
Peroksil radikali	ROO-	Perhidroksile oranla daha zayıf etkili, lipidlere lokalize olur
Triklorometil radikali	CCI3	CCI4 metabolizması ürünü, karaciğerde üretilen bir radikal
Thyl radikali	RS-	Sülfürlü ve çiftlenmemiş elektron içeren türlerin genel adı

Oluşan serbest radikaller bazı antioksidan reaksiyonlar ile ortamdan uzaklaştırılmaya ve dengede tutulmaya çalışılır. Serbest radikallerin kontrolsüz şekilde artması durumunda

doku hasarı ve hücre ölümü gibi sonuçları beraberinde getirecek şekilde hücrelerin lipid, protein, DNA, karbohidratlar gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler ve yapılarının bozulmalarına neden olurlar (94,101-104).

2.3.2.1. Lipidler Üzerine Olan Etkileri

Lipidler serbest radikallere karşı hücrelerin en hassas yapılarıdır. Reaktif oksijen türleri biyolojik membranlarda bulunan poliansatüre yağ asitlerinde oksidasyona yol açarak lipid peroksidasyonunu başlatırlar (105). Yağ asitinde bulunan çift bağ, kendisine bitişik karbon ile hidrojen arasındaki bağı zayıflatması nedeniyle daha kolay hidrojenin koparılması sonucu hücresel membran lipidlerinin poliansatüre yağ asiti zincirleri peroksidasyona daha fazla duyarlıdır. Hücre membranlarında lipid peroksidasyonu sonucunda oluşan peroksil radikalleri antioksidanların yokluğunda birbirleri ile çapraz kovalent bağ oluşturarak hücre membranının yapısını bozar ve membranın hasarlanmaya daha duyarlı hale gelmesine neden olur. Bu durum hücre membranlarında akışkanlığının bozulmasına, membran potansiyelinde azalmasına ve mebranların iyonlara karşı geçirgenliğinde artışa yol açarak membranların rüptüre olmasına ve organel içeriğinin sitoplazmaya çıkmasına sebep olarak hücre ölümüne kadar giden süreci meydana getirir (94,106-109).

2.3.2.2. Proteinler Üzerine Olan Etkileri

Oksidatif stres sonucunda oluşan başta hidroksil radikali olmak üzere reaktif oksijen türleri hücre içi proteinler üzerinde geri dönüşümlü veya geri dönüşümsüz oksidatif modifikasyona ve sonuçta oksidatif hasara yol açar (110,111). Oksidasyonun etkisiyle hücre içi protein yapıların yan zincirleri üzerinde karbonil gruplar meydana gelir. Aynı zamanda α-amidasyon yolağı ve glutamil yan zincirlerin oksidasyonuna bağlı olarak proteinlerin parçalanması sonucu da karbonil gruplar oluşabilir. Ayrıca karbonil grupları; glikasyon, glikoksidasyon gibi proteinlerin lizin rezidülerinin oksidasyon ürünleri ile sekonder reaksiyonu, protein yan zincirleri üzerindeki sistein, histidin ve lizin rezidülerinin lipid peroksidasyonu sonucu ve ketoaminler ve ketoaldehitler gibi indirgeyici şekerler tarafından oluşturulan karbonil deriveleri sonucunda da oluşabilirler. Serbest radikaller ile gerçekleşen reaksiyonlar sonucunda proteinler ve enzimler de fonksiyonel ve yapısal olmayan hale dönüşürler. Proteinlerin üzerindeki elektrik yüklerine bağlı olarak proteolize olan hassasiyetleri artar ve süreç peptid zincirinin parçalanması ile sonuçlanır (94,100,106-109).

2.3.2.3. Karbohidratlar Üzerine Olan Etkileri

Karbonhidratların serbest radikaller ile etkileşime girmesi sonucu karbon atomlarının birinden bir hidrojen atomu çıkarması sonucu karbon merkezli radikal ortaya çıkar. Başta hidrojen peroksit olmak üzere diğer peroksitler ve okzoaldehitler; monosakkaritlerin oksidasyonu sonucu oluşur. Ayrıca bağ dokunun ana öğelerinden biri olan hyalüronik asit gibi karbonhidratlar serbest radikaller ile girdiği reaksiyonlar sonucu parçalanabilir. DNA, RNA ve proteinlere bağlanabilen okzoaldehitler hücre çoğalma siklusunu etkileyip antimitotik etki gösterir. Bunun da kanser ve yaşlanmada rol oynayabileceği düşünülmektedir (100,107,112,113).

2.3.2.4. Nükleik Asitler Üzerine Olan Etkileri

Oksidatif DNA hasarının başta karsinogenez olmak üzere birçok hastalığın patogenezinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Bu etki; nükleik asit baz modifikasyonlarından kaynaklanan kromozom değişiklikleri, mutasyonlar, DNA-protein çapraz bağları oluşturma ve DNA polimerazı inhibe etme şeklinde olabilir. DNA üzerindeki şeker kalıntılarından H atomu koparan hidroksil radikalleri; şeker modifikasyonlarına ve zincir kırılmalara neden olur. H_2O_2 başta olmak üzere serbest radikallere maruz kalan hücrenin transkripsiyon ve replikasyonunu etkilediği gibi DNA tamir mekanizmalarını da bozar. Bu etkiler hücrede kanserleşmeye, fonskiyon bozukluklarına ve ölüme sebep olabilir (94,100,107).

2.3.3. Antioksidanlar

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu engellemek, bu maddelerin meydana getirdiği hasarları önlemek ve detoksifikasyonu sağlamak üzere vücutta görev yapan savunma sistemlerine “antioksidan savunma sistemleri” ya da “antioksidanlar” adı verilir (114). Antioksidanlar, endojen ve eksojen olmak üzere iki grup altında toplanabilir. Endojen ve eksojen antioksidanlar, oksidan/antioksidan dengesini sağlamak için serbest radikallerden vücudu korur ve serbest radikalleri etkisizleştirmek için kullanılırlar (115). Antioksidanlar, radikallerle oldukça hızlı bir şekilde reaksiyona girerek otooksidasyon/peroksidasyonun ilerlemesini önleyen maddelerdir (116).

Tablo 10: Antioksidanların sınıflandırılması (115,117)

ENDOJEN ANTİOKSİDANLAR		
ENZİMATİK ANTİOKSİDANLAR	**NONENZİMATİK ANTİOKSİDANLAR**	
Süperoksit dismutaz (SOD)	Glutatyon	Koenzim Q 10
Katalaz (CAT)	Melatonin	Selenyum
Glutatyon peroksidaz (GPx)	Ürik asit	α-lipoik asit
Glutatyon redüktaz (GR)	Bilirübin	Transferrin
	Albümin	Seruloplazmin

EKSOJEN ANTİOKSİDANLAR	
VİTAMİN EKSOJEN ANTİOKSİDANLAR	**İLAÇ OLARAK KULLANILAN EKSOJEN ANTİOKSİDANLAR**
Alfa-Tokoferol (Vitamin E)	Ksantin oksidaz inhibitörleri (allopürinol, oksipürinol, pterin aldehit, tungsten)
β-karoten (Vitamin A)	NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestezikler, kalsiyum kanal blokerleri, nsaii)
Askorbik asit (Vitamin C)	Rekombinant süperoksit dismutaz
Folik asit (Vitamin B9)	Trolox-C (vitamin E analoğu)
	Endojen antioksidan aktiviteyi artıranlar (GPx aktivitesini artıran ebselen ve asetilsistein)
	Nonenzimatik serbest radikal toplayıcılar (mannitol, albümin)
	Demir redoks döngüsü inhibitörleri (desferroksamin)
	Nötrofil adezyon inhibitörleri
	Sitokinler (TNF ve IL-1)
	Barbitüratlar
	Demir şelatörleri

2.3.3.1. Süperoksit Dismutaz

Süperoksit dismutaz, süperoksit radikalini (O2-) hidrojen peroksit (H2O2) ve moleküler oksijene (O2) katalizleyen enzimatik bir antioksidandır. İnsanlarda SOD'un üç

formu bulunur. Bunlardan bakır ve çinko içeren süperoksit dismutaz sitozolde, manganez içeren süperoksit dismutaz mitokondride ve ekstrasellüler süperoksit dismutaz hücre dışı sıvılarda bulunur (115,118). Endojen olarak üretilen ve organizmayı oluşturan her hücre için esansiyel bir enzim olan süperoksit dismutaz; serbest radikallere karşı organizmadaki ilk savunmada görev alır. Böylece organizmayı serbest radikallerin toksik ve zararlı etkisinden korurlar (41,100,107).

2.3.3.2. Glutatyon Peroksidaz

Glutatyon peroksidaz, hücrelerin sitoplazmasında bulunup H2O2'den kaynaklanan oksidatif hasara karşı hücreleri korur. Böylece H2O2'den OH'nin oluşmasını engeller. Glutatyon peroksidaz, dört protein alt biriminden oluşur (115). Her bir alt birim bir selenyum atomu içeren glutatyon peroksidaz, hidrojen peroksitin ve lipid hidroperoksitlerin indirgenmesinde rol alır. Bunun sonucunda membran lipidlerini ve hemoglobini oksidan strese karşı korur ve eritrositlerde en kuvvetli antioksidandır. Selenyum eksikliği durumunda glutatyon peroksidaz eksikliği de oluşur. Glutatyon peroksidaz aktivitesinin diyabetli hastalarda azaldığı gösterilmiştir (41,100,107).

2.3.3.3. Glutatyon Redüktaz

Glutatyon redüktaz, flavin adenin dinükleotid içeren flavoprotein bir enzimdir. Glutatyon redüktaz, NADPH'nin bir elektronunu okside glutatyonun disülfid bağlarına aktararak yeniden GSH'ye dönüştürülür. Bu nedenle NADPH serbest radikal hasarını engellemek için gereklidir ve en önemli kaynağı heksoz monofosfat (pentoz fosfat) yoludur (119,120).

2.3.4. Total Antioksidan Kapasite

Plazmada etkileşim halinde bulunan antioksidanlar arasında sinerjistik etki ile tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla etki oluşturmaktadır. Bütün bu antioksidan moleküllerin meydana getirdiği antioksidan etkiye total antioksidan kapasite denir. Antioksidanlar arasındaki olası antagonistik etkileşimin gösterilebileceği gibi henüz keşfedilmemiş antioksidanların da bulunma ihtimalinin olması, total antioksidan durumun ölçülmesini antioksidanların yalnız ölçümünden daha değerli kılmaktadır (41,100,107).

2.3.5. Diyabet ve Oksidatif Stres

Diyabete bağlı komplikasyonların oluşmasında oksidatif stres önemli bir role sahiptir. Diyabetli hastalarda mevcut hiperglisemi serbest radikal oluşumunu artırır; endojen

antioksidanlar toksik reaktif oksijen türlerini dengelemek için yeterli olmaz ve buna bağlı olarak oksidatif streste artış meydana gelir (106). Diyabet hastalarında hipergliseminin kontrol edilememesi sonucunda gözlerde diyabetik retinopati, böbreklerde diyabetik nefropati, sinirlerde diyabetik nöropati, kalpte miyokardiyal enfarktüs ve damarlarda ateroskleroz gelişebilmektedir (121).

Yaşamın sürdürülmesi için moleküler oksijen gereklidir. Vücut tarafından tüketilen oksijenin % 1-3'ü reaktif oksijen türlerine (ROT) dönüşür (122). ROT bir kez oluştuktan sonra, maruz kalan hücre ve dokuların oksidatif hasara daha duyarlı olan kısımlarıyla (hücre membranlarındaki lipidler, DNA'daki nükleotidler, proteinlerdeki sülfidril grupları ve ribonükleoproteinlerdeki çapraz bağlanma kısımlarıyla) reaksiyona girerek hücre yapı ve fonksiyonlarında değişime yol açarlar. Normal ve sağlıklı hücrelerde ROT düzeyleri enzimatik ve nonenzimatik antioksidanların koruyucu etkileri tarafından sıkı kontrol altındadır. Ancak, diyabette, ROT'nin artan hücresel düzeyleri diyabetin başlıca komplikasyonu olan hiperglisemi oluşumuyla indüklenir (123).

Diyabet veya insülin resistansı durumunda yüksek oksidatif glukoz metabolizması süperoksit radikali (O2.-)'nin mitokondride üretimini artırır ve daha sonra hidroksil radikali (OH.-) ve hidrojen peroksit (H2O2)'e dönüşmesine neden olur (124). Glukozun yanı sıra serbest yağ asitlerinin mitokondri üzerindeki etkisi ROT oluşumunu arttırır (125). Ayrıca diyabette mitokondri iç membranını bozan proteinlerin salınım ve aktivitesindeki artış, süperoksit oluşumunun artmasına neden olur (126). Serbest radikallerden süperoksit radikali (O2.-), hidroksil radikali (OH.-), nitrik oksit radikali (NO.) en fazla çalışılan türler olup, diyabetik kardiyovasküler komplikasyonlarda önemli role sahiptirler (123).

Diyabette oksidatif stresin etiyolojisi pek çok değişik mekanizmadan kaynaklanır. Örneğin glukozun otooksidasyonu ile glikozillenmiş proteinler ve antioksidan enzimler oksijen radikallerini detoksifiye edemediklerinden oksijen radikal üretimi artar (127,128). Bu mekanizmalara ilaveten diyabette oksijen radikallerinin üretiminden sorumlu iki mekanizma daha bulunmaktadır. Birincisi, glukoz metabolizması sonucu artan NADPH düzeyi aracılığıyla yüksek glukoz düzeylerinin sitokrom P450 benzeri aktiviteyi stimüle etmesidir (129). Diğeri ise, tip 1 diyabetin ayırıcı özelliği olan ketozisin diyabetik hastalarda oksijen radikal üretimini arttırmasıdır (130).

Glukoz metabolizması sonucu artmış NADPH düzeyi göz önüne alındığında diyabette ROT oluşumunda başlıca kaynağın NADPH oksidaz olduğu söylenebilir. NADPH oksidaz çeşitli renal hücre tiplerinin, vasküler düz kas hücrelerinin, endotel hücrelerin, fibroblastların

plazma membranlarında yer alır. NADPH oksidaz bağımlı ROT'nin fazla üretimi hiperglisemi aracılı oksidatif stresi arttırır. Bunun da ratlarda diyabetik nefropatiye neden olduğu gösterilmiştir (131).

2.3.6. Oksidatif Stres ve ADMA (Asimetrik Dimetilarginin)

Asimetrik dimetil arjinin (ADMA) endojen Nitrik Oksit Sentaz Enzimi (NOS) inhibitörüdür. İlk kez 1970 yıllarında metillenmiş arjininler insan idrarında saptanmıştır. Ancak ADMA ile ilgili ilk çalışma 1992'de kronik böbrek yetmezliği hastalarında yapılmıştır. Son yıllarda yapılan çok sayıda çalışmada ADMA'nın endotel disfonksiyonu ve aterosklerozda rol aldığı ve belirteç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (132-133).

Nitrik oksit (NO) endotel tarafından sentezlenen, vazodilatasyondan inflamatuar sitokinlerin salınımına kadar önemli fonksiyonları olan bir moleküldür. Endotel disfonksiyonu, trombositlerin adezyon ve agregasyonunu, vasküler düz kas hücre proliferasyonunu ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) oksidasyonunu, monositlerin ve lökositlerin endotele adezyonunu önleyen nitrik oksidin (NO) biyoyararlanımında bir azalma olarak tanımlanmaktadır (134). Asimetrik dimetilarginin (ADMA) temelde endotelyal nitrik oksit sentetaz (eNOS) için yarışmalı bir inhibitördür. ADMA, NO üretim oranını düzenler. Plazma ADMA konsantrasyonunun diabetes mellitus, periferik arter hastalığı, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık gibi endotel disfonksiyonu ile ilişkili hastalıkların seyri boyunca arttığı gösterilmiştir (135-139).

ADMA protein yapısında bulunan L-arjinin aminoasidinin hücre içi metiltransferaz enzimleri ile metillenmesiyle üretilmektedir. Metillenmiş proteinlerin proteolitik katabolizması ile serbest metilarjinin rezidüleri salınır. ADMA, Simetrik dimetilarjinin (SDMA) ve N monometil-L-arjinin (L-NMMA) sentezlenir. SDMA ve L-NMMA ADMA'nın izomerleridir. ADMA NOS enziminin üç formunu da kompetetif olarak inhibe eder. L-Arjininin yüksek konsantrasyonları ile bu inhibisyon geriye döndürülebilir. Bu olaya 'arjinin paradoksu' denilmektedir. ADMA'nın yüksek konsantrasyonu L-arjininin hücre içine taşınmasını engeller, NO sentezinde azalma ile sonuçlanır (140-142).

Dimetilarjinin dimetil amino hidrolaz (DDAH) enzimi ADMA ve L-NMMA'nın % 90'ından fazlasını metabolize eder. Oksidatif stres, ADMA katabolizmasından sorumlu olan DDAH enziminin aktif bölümünde sistein aminoasitine zarar vererek enzim aktivitesini azaltmaktadır. Böylece ADMA'nın yıkımı azalırken kan düzeyi artmaktadır (143). Bu

nedenle oksidatif stresi arttıran birçok dejeneratif hastalıkta ADMA düzeyi yüksek bulunmaktadır (144).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif ve kesitsel gözlem çalışması Şubat 2017- Şubat 2018 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniğinde yürütülmüştür. Hastanemizin Dahiliye polikliniğine başvuran yeni tanı almış 76 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışma 08.02.2017 tarih ve 2017/540 sayılı Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulu onayıyla gerçekleştirilmiştir. Bütün hastalardan yazılı aydınlatılmış onamları alınmış olup çalışma protokolü 2008 Helsinki Bildirgesi ile uyumlu idi.

Bilinen iskemik kalp hastalığı, kronik böbrek yetersizliği, kronik karaciğer hastalığı ve malign hastalık öyküsü olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalarda tanı anında ve 6. ay rutin kontrolünde Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya laboratuvarında HbA1c, açlık glukoz, üre, kreatinin, ürik asit, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), kalsiyum, fosfor, total kolesterol, trigliserid, low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL), tam kan sayımı (hemogram), spot idrarda protein/kreatinin oranı, asimetrik dimetilarginin (ADMA) ve proBNP düzeyleri çalışıldı.

Hastalara Avrupa Kardiyoloji Derneği standartlarında tanı anı ve 6. ay kontrolünde diyabete bağlı kardiyak komplikasyonları değerlendirmek amacıyla, Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji polikliniğinde uzman hekim tarafından Philips IE33 cihazı ve S5-1 probu ile transtorasik ekokardiyografi yapıldı. Tüm vakaların sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVEDD), sol ventrikül sistol sonu çapı (LVESD), sol ventrikül arka duvar kalınlığı (LVPWd), interventriküler septum kalınlığı (IVSd), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) değerlendirildi. LV kitlesi, Devereux formülü; [LV Mass (g) = 0.8 (1.04 (IVSd + LVEDD + PWd)^3 - (LVEDD)^3) + 0.6] ile; vücut yüzey alanı ise Mosteller formülü = [boy (cm) x kilo (kg)/3600)$^{1/2}$] ile hesaplandı. Sol ventrikül kitlesinin vücut yüzey alanına bölünmesiyle sol ventrikül kitle indeksi hesaplandı.

Hastalar kan şekeri regülasyonuna göre iyi (HbA1c <8.5), orta (HbA1c: 8.5-10) ve kötü (HbA1c >10) regüle olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Çalışmada birçok parametrenin incelenmesiyle birlikte major değişkenler proBNP, ADMA ve sol ventrikül kitle indeksi olarak belirlendi. Bu çalışmayla kardiak hipertrofi ve yetersizliği yansıtan 3 major parametrenin diyabetik hastalarda kan şekeri regülasyonuyla ilişkisinin incelenmesi amaçlandı. Bu amaçla 3 grup hastanın tanı anı ve takip edilen 6. ayında tüm parametrelerin

gruplar arası karşılaştırılması, tanı anı ve 6. ay açısından gruplar arasında ve grup içi farklılık olup olmadığı, 3 major değişkenle diğer parametreler arasında korelasyon izlenip izlenmediği incelendi.

Hastalardan tanı anında ve 6. ay rutin kontrolünde biyokimyasal ve hematolojik ölçümler için kan örnekleri alındı. Kan numuneleri en az 12 saatlik açlık sonrası sabah 08:00-11:30 saatleri arasında antekübital venden alınmış olup, numune almada Becton Dickinson firmasına ait jel ayıraçlı biyokimya tüpü kullanılmıştır. Pıhtılaşmayı takiben 4000 g'de 10 dakika santrifüj edilerek serum elde edilmiştir. Asimetrik dimetilarginin (ADMA) ve proBNP düzeyleri için numune ayırma tüplerine porsiyonlanan serum, çalışma yapılıncaya kadar -80°C'de saklanmış olup çalışma öncesi numuneler tam olarak çözüldükten sonra aynı gün içinde çalışılmıştır.

İdrar numuneleri spot idrar numunesi olarak alınarak 2000 g'de 5 dakika santrifüj edilmiştir. Spot idrarda total protein/kreatinin oranı test ölçümleri, rutin çalışma içerisinde Cobas 6000 otoanalizöründe, Roche diagnostik firması test kitleri kullanılarak türbidimetrik metotla ölçüldü. (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany).

Hemogram analizi EDTA içeren tüplerde otomatik kan sayım cihazında MAPSS laser ölçüm tekniği ve LED Flow Cell teknolojisi kullanılarak çalışıldı. (Cell Dyn Sapphire Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois USA).

HbA1c testi için EDTA'lı tam kan Becton Dickinson firmasına ait tüplere alınmıştır. HbA1c testi ARKRAY Healthcare Pvt. Ltd. (Japonya) şirketinin Adams A1c HA-8180 analizöründe High Performance Liquid Chromatography (HPLC metod) ile ölçüldü.

Serum glukoz, üre, kreatinin, ürik asit, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), kalsiyum, fosfor, total kolesterol, low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL), trigliserid ölçümleri Roche diagnostik firmasının Cobas 8000 otoanalizöründe, Roche diagnostik firması test kitleri kullanılarak fotometrik metotla rutin çalışma içinde ölçüldü. (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany).

Asimetrik dimetilarginin (ADMA) ve NT-ProBNP analizleri, çalışma öncesi porsiyonlanan serum numuneleri tam olarak çözüldükten sonra aynı gün içinde yapıldı. ADMA ölçümü ELİSA metod ile Elabscience marka kit (Houston/Teksas/USA) kullanılarak ölçüldü. ProBNP ölçümü immunassay teknolojisi ve time resolved flourometrik metod kullanılarak AQT90 Flex analizöründe (Denmark) ölçüldü. NT proBNP değerleri cihaz alt okuma değeri 70 ng/L olduğu için hasta sonuçları < 70 ng/L olarak raporlandı.

İstatistiksel Değerlendirme:

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra normal dağılım gösteren değişkenlerin karşılaştırmalarında tek yönlü varyans analizi, alt grup karşılaştırmalarında Tukey çoklu karşılaştırma testi, Başlangıç ve 6. ay karşılaştırmalarında eşlendirilmiş t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi, alt grup karşılaştırmalarında Dunn's çoklu karşılaştırma testi, başlangıç ve 6. ay karşılaştırmalarında Wilcoxson testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. $p<0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 76 hasta dahil edilmiş olup Grup 1 50, Grup 2 12 ve Grup 3 14 hastadan oluşmaktadır. HbA1c <8.5 olan hastalar Grup 1, HbA1c: 8.5-10 arasındaki hastalar Grup 2 ve HbA1c >10 olan hastalar Grup 3 şeklinde sınıflandırılmıştır.

Tablo 11: Grupların yaş, cinsiyet ve medikal tedaviye uyum açısından karşılaştırılması

		<8.5 HbA1c n=50 (Grup 1)		**8.5-10HbA1c n=12 (Grup 2)**		**>10 HbA1c n=14 (Grup 3)**		**P**
Yaş		52,82±9,29		48,67±7,23		49,71±7,78		0,233*
Cinsiyet	**Erkek**	34	68,00%	6	50,00%	5	35,71%	
	Kadın	16	32,00%	6	50,00%	9	64,29%	0,073+
Medikal Tedaviye Uyum	**Yok**	5	10,00%	1	8,33%	2	14,29%	
	Var	45	90,00%	11	91,67%	12	85,71%	0,857+

***Tek Yönlü Varyans Analizi +Ki kare testi**

Gruplar arasında yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05). Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'ün medikal tedaviye uyum (OAD) dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,857).

Tablo 12: Grupların kilo açısından karşılaştırılması

		Grup 1	**Grup 2**	**Grup 3**	**P***
Kilo (kg)	**Başlangıç**	86,57±15	97,7±23,41	86,85±14,98	0,111
	6.Ay	84,44±15,53	95,29±21,41	85,04±14,72	0,123
	p‡	**0,002**	**0,022**	0,059	

***Tek yönlü Varyans Analizi‡Eşlendirilmiş t testi**

Gruplar arasında başlangıç ve 6. ay kilo ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05). Grup 1 ve 2'nin 6. ay kilo ortalamaları, başlangıç kilo ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (sırasıyla p=0,002 ve p=0,022). Grup 3'ün başlangıç ve 6. ay kilo ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,059).

Tablo 13: Grupların biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırılması

		Grup 1	Grup 2	Grup3	p*
	Başlangıç	7,01±0,6	9,18±0,4	11,61±1,04	**0,0001**
	6.Ay	6,62±0,71	8,31±1,18	8,69±2,45	**0,0001**
HbA1c	**p‡**	**0,001**	**0,015**	**0,001**	
	Başlangıç	131,68±27,12	197,33±48,7	262,86±53,11	**0,0001**
	6.Ay	119,68±27,32	159,17±58,12	187,71±74,59	**0,0001**
Glukoz (mg/dL)	**p‡**	**0,002**	**0,008**	**0,001**	
	Başlangıç	30,74±8,28	28,75±7,81	28,14±6,62	0,477
	6.Ay	29,88±8,68	27,42±6,79	29,29±5,3	0,627
Üre (mg/dL)	**p‡**	0,423	0,488	0,544	
	Başlangıç	0,7±0,2	0,73±0,14	0,7±0,16	0,937
	6.Ay	0,7±0,18	0,66±0,14	0,7±0,16	0,733
Kreatinin (mg/dL)	**p‡**	0,702	**0,001**	0,962	
	Başlangıç	95,14±15,16	102,14±9,79	101,16±13,3	0,172
GFR	**6.Ay**	95,8±13,94	106±10,08	102,43±13,39	0,094
(mL/dk/1.73m2)	**p‡**	0,495	**0,023**	0,532	
	Başlangıç	5,05±1,24	4,77±1,47	3,82±1,05	**0,007**
	6.Ay	5,01±1,11	4,37±1,18	3,91±0,99	**0,003**
Ürik asit (mg/dL)	**p‡**	0,738	0,272	0,699	
	Başlangıç	9,62±0,43	9,4±0,51	9,66±0,49	0,271
	6.Ay	9,56±0,46	9,49±0,35	9,64±0,56	0,735
Kalsiyum (mg/dL)	**p‡**	0,461	0,589	0,855	
	Başlangıç	3,55±0,49	3,42±0,49	3,44±0,4	0,543
	6.Ay	3,65±0,47	3,69±0,61	3,56±0,51	0,792
Fosfor (mg/dL)	**p‡**	0,270	0,095	0,352	
	Başlangıç	22,04±10,55	19,67±4,62	19,5±9,64	0,579
	6.Ay	20,3±4,49	18,08±2,84	16,43±4,8	**0,011**
AST (U/L)	**p‡**	0,249	0,234	0,148	
	Başlangıç	25,42±16,37	23,58±8,45	23,86±11,51	0,891
	6.Ay	21,28±10,13	20,58±6,49	18,21±7	0,545
ALT (U/L)	**p‡**	**0,043**	0,076	**0,03**	

***Tek yönlü Varyans Analizi♯Eşlendirilmiş t testi (AST: Aspartat aminotransferaz, ALT:Alanin aminotransferaz)**

Tablo 14: Bazı biyokimyasal parametrelerin çoklu karşılaştırması

Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi	HbA1c		Glukoz		Ürik asit		AST
	Başlangıç	6.Ay	Başlangıç	6.Ay	Başlangıç	6.Ay	6.Ay
Grup 1/ Grup 2	**0,0001**	**0,0001**	**0,0001**	**0,02**	0,762	0,167	0,257
Grup 1 / Grup 3	**0,0001**	**0,0001**	**0,0001**	**0,0001**	**0,005**	**0,004**	**0,012**
Grup 2 / Grup 3	**0,0001**	0,724	**0,0001**	0,243	0,137	0,539	0,599

Grupların 6. ay HbA1c ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,0001). Grup 1'in 6. ay HbA1c ortalamaları Grup 2 ve Grup 3'ün 6. ay HbA1c ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş (p=0,0001), Grup 2 ve Grup 3'ün 6. ay HbA1c ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,724).

Grup 1'in 6. ay HbA1c ortalamaları, başlangıç HbA1c ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,001). Grup 2'nin 6. ay HbA1c ortalamaları, başlangıç HbA1c ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,015). Grup 3'ün 6. ay HbA1c ortalamaları, başlangıç HbA1c ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,001).

Grupların başlangıç ve 6. ay üre ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05). Grup 1'in başlangıç ve 6. ay üre ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,423). Grup 2'nin başlangıç ve 6. ay üre ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,488). Grup 3'ün başlangıç ve 6. ay üre ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,544).

Grupların başlangıç ve 6. ay kreatinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05). Grup 1'in başlangıç ve 6. ay kreatinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,702). Grup 2'nin 6. ay HbA1c ortalamaları, başlangıç kreatinin ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,001). Grup 3'ün başlangıç ve 6. ay kreatinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,962).

Grupların başlangıç ürik asit ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,007). Grup 1'in başlangıç ürik asit ortalamaları, Grup 3'ün başlangıç ürik asit ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p=0,005), diğer grupların ürik asit ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Grupların 6. ay ürik asit ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,0001). Grup 1'in 6.ay ürik asit ortalamaları, Grup 3'ün 6. ay ürik asit ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p=0,004), diğer grupların ürik asit ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Grupların başlangıç ve 6. ay kalsiyum ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05). Grup 1'in başlangıç ve 6. ay kalsiyum ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,461). Grup 2'nin başlangıç ve 6. ay kalsiyum ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,589). Grup 3'ün başlangıç ve 6. ay kalsiyum ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,855).

Grupların başlangıç ve 6. ay fosfor ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05). Grup 1'in başlangıç ve 6. ay fosfor ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,270). Grup 2'nin başlangıç ve 6. ay fosfor ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,095). Grup 3'ün başlangıç ve 6. ay fosfor ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,352).

Grupların başlangıç AST ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,579). Grupların 6. ay AST ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,011). Grup 1'in 6.ay AST ortalamaları, Grup 3'ün 6. ay AST ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p=0,012), diğer grupların AST ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Grup 1'in başlangıç ve 6. ay AST ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,249). Grup 2'nin başlangıç ve 6. ay AST ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,234). Grup 3'ün başlangıç ve 6. ay AST ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,148).

Grupların başlangıç ve 6. ay ALT ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05). Grup 1'in 6. ay ALT ortalamaları, başlangıç ALT ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,043). Grup 2'nin başlangıç ve 6. ay ALT ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,076). Grup 3'ün 6. ay ALT ortalamaları, başlangıç ALT ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,03).

Tablo 15: Grupların lipid profili, hemogram parametreleri ve spot idrarda total protein/kreatinin oranı açısından karşılaştırılması

		Grup 1	Grup 2	Grup 3	p*
T.Kolesterol (mg/dL)	**Başlangıç**	216,9±30,38	218,33±67,3	216±54,95	0,990
	6.Ay	210±37,16	193,92±37,26	200±41,48	0,353
	p‡	0,223	0,126	0,144	
Trigliserid (mg/dL)	**Başlangıç**	214,84±151,18	213,67±94,13	215,29±139,67	0,998
	6.Ay	198,92±185,35	190,5±92,17	160,43±82,78	0,729
	p‡	0,541	0,387	**0,012**	
LDL (mg/dL)	**Başlangıç**	131,52±28,19	137,83±55,69	135,64±47,51	0,843
	6.Ay	119,56±34,34	112±30,05	126,71±36,08	0,549
	p‡	**0,018**	**0,048**	0,359	
HDL (mg/dL)	**Başlangıç**	47,54±13,74	38,67±8,7	38,14±9,14	**0,012**
	6.Ay	52,08±14,6	42,67±10,62	40,71±10,11	**0,007**
	p‡	**0,0001**	**0,026**	0,204	
HGB (g/dL)	**Başlangıç**	14,11±1,37	14,75±1,05	15,49±1,86	**0,007**
	6.Ay	13,64±1,5	14,36±1,29	14,72±1,65	**0,04**
	p‡	**0,0001**	0,151	**0,001**	
PLT (10 3/uL)	**Başlangıç**	268,78±63,78	253±47,27	241,14±57,83	0,287
	6.Ay	294,22±68,61	273,58±71,56	288,5±82,43	0,669
	p‡	**0,0001**	0,223	**0,0001**	
MPV (fl)	**Başlangıç**	8,82±1,52	9,27±1,59	8,9±2,13	0,699
	6.Ay	10,55±0,95	11,04±0,82	10,68±0,96	0,264
	p‡	**0,0001**	**0,0001**	**0,0001**	

	Başlangıç	17,22±3,48	17,83±2,73	18,24±3,06	0,557
	6.Ay	13±2,04	13,93±1,4	13,04±2,1	0,335
PDW (%)	**p‡**	**0,0001**	**0,004**	**0,0001**	
	Başlangıç	12,48±1,48	12,45±1,8	11,74±1,28	0,254
	6.Ay	13,4±1,32	13,4±1,5	12,95±1,11	0,509
RDW (%)	**p‡**	**0,0001**	**0,0001**	**0,0001**	
Spot İdrar	**Başlangıç**	113,11±96,55	162,35±170,42	176,8±203,26	0,212
Protein/Kreatinin	**6.Ay**	88,94±57,19	133,17±206,97	167,79±206,93	0,106
(mg/g)	**p‡**	**0,022**	0,245	0,478	

***Tek yönlü Varyans Analizi‡Eşlendirilmiş t testi (LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein, Hgb: Hemoglobin, MPV: Ortalama Trombosit Hacmi, PDW: Trombosit dağılım genişliği, RDW: Eritrosit hacim dağılım genişliği)**

Grupların başlangıç ve 6. ay T.Kolesterol ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05). Grup 1'in başlangıç ve 6. ay T.Kolesterol ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,223). Grup 2'nin başlangıç ve 6. ay T.Kolesterol ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,126). Grup 3'ün başlangıç ve 6. ay T.Kolesterol ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,144).

Grupların başlangıç ve 6. ay Trigliserid ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05). Grup 1'in başlangıç ve 6. ay Trigliserid ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,541). Grup 2'nin başlangıç ve 6. ay Trigliserid ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,387). Grup 3'ün başlangıç Trigliserid ortalamaları 6. ay Trigliserid ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,012).

Grupların başlangıç ve 6. ay LDL ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05). Grup 1'in başlangıç LDL ortalamaları, 6. ay LDL ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,018). Grup 2'nin başlangıç LDLortalamaları, 6. ay LDL ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,048). Grup 3'ün başlangıç ve 6. ay LDL ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,359).

Grup 1'in başlangıç HDL ortalamaları, 6. ay HDL ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,0001). Grup 2'nin başlangıç HDL

ortalamaları, 6. ay HDL ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,026). Grup 3'ün başlangıç ve 6. ay HDL ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,204).

Grup 1'in başlangıç HGB ortalamaları, 6. ay HGB ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,0001). Grup 2'nin başlangıç ve 6. ay HGB ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,204). Grup 3'ün başlangıç HGB ortalamaları, 6. ay HGB ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,001).

Grupların başlangıç ve 6. ay PLT ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p>0,05). Grup 1'in başlangıç PLT ortalamaları 6. ay PLT ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,0001). Grup 2'nin başlangıç ve 6. ay PLT ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,223). Grup 3'ün başlangıç PLT ortalamaları, 6. ay PLT ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,0001).

Grupların başlangıç ve 6. ay MPV ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p>0,05). Grup 1'in başlangıç MPVortalamaları, 6. ay MPV ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,0001). Grup 2'nin başlangıç MPV ortalamaları, 6. ay MPV ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,0001). Grup 3'ün başlangıç MPV ortalamaları, 6. ay MPV ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,0001).

Grupların başlangıç ve 6. ay PDW ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p>0,05). Grup 1'in başlangıç PDW ortalamaları, 6. ay PDW ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,0001). Grup 2'nin başlangıç PDW ortalamaları, 6. ay PDW ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,0001). Grup 3'ün başlangıç PDW ortalamaları, 6. ay PDW ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,0001).

Grupların başlangıç ve 6. ay RDW ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. (p=0.254 ve 0.509). Grup 1'in başlangıç RDW ortalamaları, 6. ay RDW ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,0001). Grup 2'nin başlangıç RDW ortalamaları, 6. ay RDW ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,0001). Grup 3'ün başlangıç RDW ortalamaları, 6.

ay RDW ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,0001).

Grupların başlangıç ve 6. ay spot idrarda Protein/Kreatinin oranı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0.212 ve 0.106). Grup 1'in başlangıç spot idrarda Protein/Kreatinin oranı ortalamaları, 6. ay ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,022). Grup 2 ve 3'ün 6. ay spot idrarda Protein/Kreatinin oranı ortalamaları, başlangıç değerlerine kıyasla daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (sırasıyla p=0,245 ve 0.478).

Tablo 16: Grupların ADMA, ProBNP düzeyi ve Ekokardiyografik bulgular ile LV kitle indeksi açısından karşılaştırılması

		Grup 1	Grup 2	Grup 3	p*
	Başlangıç	97,76±116,5	70±0	70±0	0,088‡
	6.Ay	102,96±167,96	84,42±46,29	70,5±1,73	0,673‡
ProBNP (ng/L)	**p†**	0,638	0,180	0,999	
	Başlangıç	199,51±67,55	211,51±97,48	216,76±61,58	0,694
	6.Ay	290,88±89,72	294,31±120,6	325,96±81,57	0,393
ADMA (pg/mL)	**p‡**	**0,0001**	**0,016**	**0,012**	
	Başlangıç	62,6±5,57	64,7±6,45	61,03±3,51	0,258
	6.Ay	60,98±4,8	59,65±3,08	62,88±4,34	0,303
EF (%)	**p‡**	0,099	0,083	0,322	
	Başlangıç	10,27±1,55	10,67±1,61	10,42±0,9	0,694
	6.Ay	10,23±1,41	10,9±0,88	10,67±1,22	0,294
IVSd (mm)	**p‡**	0,999	0,213	0,285	
	Başlangıç	42,55±4,48	44,92±6,5	43,92±4,34	0,272
	6.Ay	43,6±3,51	46,1±3,14	45,22±5,54	0,132
LVEDD (mm)	**p‡**	0,245	0,403	0,147	
	Başlangıç	28,59±4,35	29,25±5,34	30,64±4,84	0,408
	6.Ay	29,77±3,04	33,6±4,65	30,78±5,76	**0,02**
LVESD (mm)	**p‡**	**0,028**	**0,046**	0,854	
	Başlangıç	74,41±21,15	80,67±26,68	77,67±15,68	0,634
LV kitle indeksi	**6.Ay**	77,07±16,96	84±8,35	86,11±26,33	0,261
(g/m^2)	**p‡**	0,468	0,218	0,188	

***Tek yönlü Varyans Analizi ǂEşlendirilmiş t testi ‡Kruskal Wallis testi †Wilcoxon testi**

(EF: Ejeksiyon fraksiyonu, IVSd: İnterventriküler septum kalınlığı, LVEDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVESD: Sol ventrikül sistol sonu çapı)

Grupların başlangıç ve 6. ay ProBNP ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05). Grup 1'in başlangıç ve 6. ay ProBNP ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,638). Grup 2'nin başlangıç ve 6. ay ProBNP ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,180). Grup 3'ün başlangıç ve 6. ay ProBNP ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,999).

Grupların başlangıç ve 6. ay ADMA ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05). Grup 1'in başlangıç ADMA ortalamaları, 6. ay ADMA ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,0001). Grup 2'nin başlangıç ADMA ortalamaları, 6. ay ADMA ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,016). Grup 3'ün başlangıç ADMA ortalamaları, 6. ay ADMA ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,012).

Grupların başlangıç ve 6. ay EF ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05). Grup 1'in başlangıç ve 6. ay EF ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,099). Grup 2'nin başlangıç ve 6. ay EF ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,083). Grup 3'ün başlangıç ve 6. ay EF ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,322).

Grupların başlangıç ve 6. ay IVSd ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05). Grup 1'in başlangıç ve 6. ay IVSd ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,999). Grup 2'nin başlangıç ve 6. ay IVSd ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,213). Grup 3'ün başlangıç ve 6. ay IVSd ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,285).

Grupların başlangıç ve 6. ay LVEDD ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05). Grup 1'in başlangıç ve 6. ay LVEDD ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,245). Grup 2'nin başlangıç ve 6. ay LVEDD ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,403).

Grup 3'ün başlangıç ve 6. ay LVEDD ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,147).

Grupların başlangıç LVESD ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,408). Grupların 6. ay LVESD ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,02). Grup 1'in 6. ay LVESD ortalamaları, Grup 2'nin 6. ay LVESD ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş (p=0,017), diğer grupların LVESD ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Grup 1'in başlangıç LVESD ortalamaları, 6. ay LVESD ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,028). Grup 2'nin başlangıç LVESD ortalamaları, 6. ay LVESD ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,046). Grup 3'ün başlangıç ve 6. ay LVESD ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,854).

Grupların başlangıç ve 6. ay LV kitle indeksi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05). Grup 1'in başlangıç ve 6. ay LV kitle indeksi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,468). Grup 2'nin başlangıç ve 6. ay LV kitle indeksi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,218). Grup 3'ün başlangıç ve 6. ay LV kitle indeksi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,188).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Diyabet, sıklığı hızla artan ve bütün dünyayı tehdit eden, küresel bir sağlık sorunudur (145). Vasküler hastalıklar ve ateroskleroz için major risk faktörü olan diyabet; kardiyovasküler, serebrovasküler ve periferik arter hastalıkları gelişimi açısından son derece önemlidir. Diyabetik hastalarda mortalitenin en sık sebebi kardiyovasküler hastalıklar olup, yapılan çalışmalarda kardiyovasküler hastalık (KVH) gelişimi riskinin diyabetiklerde 2-4 kat arttığı, KVH gelişen diyabetik hastalarda ise ölüm riskinin diyabetik olmayanlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (146).

Çalışmamızda tedavinin, diyabete bağlı kardiyovasküler komplikasyonlar üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla hastaların serum proBNP ve ADMA düzeyleri ile LV kitle indeksi sonuçlarını değerlendirdik.

Bazı çalışmalarda, koroner arter hastalığı olan diyabetik bireylerin, diyabetik olmayanlara kıyasla proBNP düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Buradan yola çıkarak diyabetin ağırlık derecesi ve tedavisinin proBNP üzerinde etkisi olup olmadığını; dolayısıyla koroner arter hastalığı açısından risk belirlenmesinde proBNP düzeyinin önemini araştırmayı amaçladık. HbA1c düzeylerine göre 3 gruba ayırdığımız hastalarda, her 3 hasta grubunda da başlangıç ve 6. ay proBNP ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulamadık. Çalışmamızın dışlama kriterleri arasında ‘önceden bilinen KKY’ şeklinde bir kriter olması nedeniyle bu hastaların çalışma dışı kalmasıyla anlamlı fark oluşmadığını düşünmekteyiz. Çalışma grubumzda bilinen KKY tanılı hasta olmaması ve çalışmamız sırasında yaptığımız değerlendirmeler sonucunda yeni tanı KKY tespit etmemiş oluşumuz bu sonucu desteklemektedir.

Bununla ilgili olarak; Huang ve ark.’nın 1638 koroner arter hastalığı olan bireyde yaptığı çalışmada NT-proBNP düzeyinin vücut kitle indeksi ile ters, açlık glukozu ile doğru orantılı olduğu gözlenmiştir. Yine bu çalışmada diyabetik bireylerde, diyabetik olmayan metabolik sendromlu bireylere kıyasla NT-proBNP düzeyi anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0.004$). NT-proBNP seviyelerinin, diyabetik ve non-DM metabolik sendromu olmasına bakılmaksızın tüm nedenlere bağlı mortaliteyi bağımsız olarak öngörebileceği bildirilmiştir (147).

Benzer şekilde Alonso ve ark.’nın % 36’sı diyabetik olan 1069 KKY hastasında yaptıkları bir çalışmanın sonucunda diyabetik bireylerde NT-proBNP düzeyinin diyabetik olmayanlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0.07$). Bununla birlikte, DM ve proBNP düzeyi arasında kardiyovasküler ölüm açısından ilişki saptanamamıştır (148).

Kistorp ve ark.'nın 195 KKY tanılı hasta üzerinde yaptığı bir başka çalışmada ise diyabetik bireylerle diyabetik olmayanlar arasında NT-proBNP düzeyi açısından anlamlı farklılık gösterilememiştir (p=0.27) (149). Bizim çalışmamızda da diyabetin ağırlığına göre ayrılan hasta grupları arasında pro-BNP düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Diyabetin KAH veya KKY ile birlikte olduğunda yüksek pro-BNP düzeylerine neden olduğu bilinirken, sadece diyabet varlığının anlamlı pro-BNP artışına yol açmadığı düşünülebilir.

Çalışmamızda endotel disfonksiyon markerlarından biri olan ADMA düzeyini hasta gruplarına göre incelediğimizde gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığını saptadık. Bununla birlikte, grupları ayrı ayrı değerlendirdiğimizde, her 3 grubun da başlangıç ADMA ortalamalarının, 6. ay ortalamalarından anlamlı derecede düşük olduğunu gözlemledik. Bununla ilgili olarak, Konya ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 87 DM hastası kardiyovasküler komplikasyonlar açısından değerlendirilmiştir. 5 yıllık takip sonucunda KV komplikasyon gelişen hastaların ADMA düzeyinin, gelişmeyenlere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Yazarlar, diyabetik hastalardaki plazma ADMA düzeylerinin KV komplikasyonlar için anlamlı ve yeni bir biyobelirteç olabileceğini bildirmiştir (150).

Yapılan bir diğer çalışmada 24 tip 2 DM hastası takip edilmiş olup bu hastalardan 14'ü sıkı kan şekeri kontrolü için yoğun antidiyabetik tedavi almıştır. Tedavi sonrası glukoz seviyeleri anlamlı derecede düşen hastaların serum ADMA seviyeleri de önemli ölçüde azalmıştır. Yazarlar, sıkı kan şekeri kontrolünün ADMA'yı azaltarak anti-aterojenik etki sağlayabileceğini belirtmiştir (151). Bir diğer çalışmada antidiyabetik tedavinin serum ADMA düzeyi üzerindeki etkisi incelenmiştir. Metformin kullanmakta olan 68 tip 2 DM hastasının 33'ünün tedavisine vildagliptin eklenerek 6 aylık takip yapıldığında metformin ve vildagliptini birlikte kullanan grubun, sadece metformin alan grupla karşılaştırıldığında serum ADMA düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmıştır (152).

Lin ve ark.'nın streptozotosin ile diyabetik yapılan ratlarda yaptıkları bir çalışmada, diyabet gelişimiyle birlikte ADMA'yı metabolize eden DDAH enziminin azalması sonucu ADMA düzeyinin arttığı gösterilmiştir (153).

Çavuşoğlu ve ark.'nın yaptıkları çalışmada diyabetik, koroner arter hastalığı açısından yüksek riskli, yani bilinen veya şüpheli koroner arter hastalığı olan 170 erkek hasta izlenmiştir. Bu çalışmayla diyabetik bireylerdeki serum ADMA düzeyinin, tüm nedenlere bağlı ölümler de dahil olmak üzere kardiyovasküler komplikasyonlar açısından güçlü ve bağımsız bir prediktör olduğu gösterilmiştir (154).

Prediyabetik ve diyabetik hastalarda kardiyovasküler risk belirteçleriyle ilgili yapılan bir diğer çalışmada serum ADMA düzeyleri karşılaştırılmıştır. 20 Tip 2 diyabet, 16 bozulmuş

glukoz toleransı, 19 bozulmuş açlık glukozu ve 23 sağlıklı kontrol hastasından oluşan 4 grup değerlendirilmiştir. Tip 2 DM, BGT ve BAG grubunun serum ADMA seviyeleri, sağlıklı kontrol grubunun seviyeleriyle kıyaslandığında anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (155).

Tahara ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, 48 diyabetik veya bozulmuş açlık glukozu olan hasta, 29'u pioglitazon, 19'u glimepirid kullanmakta iken 16 hafta takip edilmiştir. Takipler sonucunda iki grubun plazma açlık glukozu ve HbA1c seviyeleri benzer şekilde düşmesine rağmen serum ADMA düzeyi açısından pioglitazon kullanan grupta diğer gruba kıyasla anlamlı düşme gözlenmiştir. Diyabetiklerde serum ADMA düzeyi artışında AGE-RAGE (ileri glikasyon son ürünü-reseptörü) aksının katkısı olduğu düşünülmektedir. Pioglitazonun da ADMA azaltıcı etkisini RAGE ekspresyonunu azaltarak yaptığı düşünülmektedir. Yazarlar, buradan yola çıkarak pioglitazonun ADMA düzeyini glukoz düşürücü etkisinden bağımsız olarak azalttığını bildirmişleridir (156).

Hacettepe Üniversitesi Kardiyoloji polikliniğinde takip edilen 129 gönüllünün katılımıyla, koroner arter hastalarında beslenme durumuyla serum ADMA düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma yapılmıştır. Sağlıklı beslenme indeksine göre hastaların diyet kalite indeksleri hesaplanmış olup, meyve ve tam tahıl tüketimi az, sodyum alımı fazla olan hastalarda diyet kalite indeksinin düşük olduğu saptanmıştır. Bu hasta grubunda diyet kalite indeksi azaldıkça serum ADMA düzeyinin arttığı gösterilmiştir (157).

Bütün bu veriler ışığında, çalışmamızda her 3 grubun ADMA ortalamalarında başlangıca göre 6. ay ortalamalarında anlamlı artış olmasının çeşitli sebepleri olabileceğini düşünmekteyiz. Hastalarımızın aldıkları oral antidiyabetik tedavinin glukoz düşürücü etkilerinden bağımsız olarak ADMA düzeylerini yeterince etkilemediğini, bunun da Tahara ve ark.'nın yaptığı çalışmadaki gibi ilaçların çalışma mekanizmalarının farklılıklarından kaynaklanmış olabileceğini düşünebiliriz. Sonuca etkili olabileceğini düşündüğümüz bir diğer faktör ise hastalarımızın beslenme alışkanlığının diyet kalite indeksine göre düşük skora sahip olma ihtimalidir. Tip 2 diyabetin gelişim mekanizmasında beslenme alışkanlığının rolü dikkate alındığında, çalıştığımız hasta grubunun beslenme alışkanlığının tedavinin etkinliğini azaltıp endotel fonksiyonunu temsil eden belirteçler üzerinde olumsuz etki yapma olasılığı yüksektir.

86 diyabetik ve 65 nondiyabetik hastanın alındığı bir diğer çalışmada diyabetik hasta grubunun plazma ADMA düzeyleri nondiyabetik kontrol grubuna göre ilginç bir şekilde anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Ayrıca, diyabetik hastaların plazma ADMA düzeyleriyle HbA1c düzeyleri arasında ters ilişkili olduğu gösterilmiştir (158).

Düşük ADMA düzeyinin kötü glisemik kontrol ve artmış GFR ile ilişkili olduğu gösterilmiş, fakat glisemik kontrol ile GFR arasında direkt ilişki gösterilememiştir. Uzun süreli hiperglisemi; direkt ADMA üretimini azaltarak veya ADMA metabolizmasını arttırarak henüz açıklanamamış mekanizmalarla serum ADMA düzeyinde düşüklüğe sebep olabilir (158). Bizim çalışmamızda da HbA1c ile serum ADMA düzeyleri açısından ters ilişki saptadık. HbA1c düzeyi azaldıkça serum ADMA düzeylerinin arttığını gözlemledik.

Çalışmamızda diyabetin ve antidiyabetik tedavinin kardiyak volüm etkisini değerlendirmek amacıyla hastaların LV kitle indeks hesaplamalarını yaparak bunların ilişkisini inceledik. Gruplar arasında başlangıç ve 6. ay LV kitle indeksi ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığını gözlemledik. Her grubu ayrı ayrı değerlendirdiğimizde de, aynı şeklide, başlangıç ve 6. ay LV kitle indeks ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmağını saptadık.

Bununla ilgili olarak Aigbe ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada 150 diyabetik ve 150 kontrol grubu olmak üzere toplam 300 kişi ekokardiyografi yapılarak değerlendirilmiştir. Sistemik hipertansiyon, gebelik, orak hücreli anemi ve yapısal kalp hastalığı olanların dışlandığı bu çalışma sonucunda, diyabetik bireylerin LV kitle indeksi ortalamaları, kontrol grubuyla kıyaslandığında daha yüksek bulunmuştur (159).

Eguchi ve ark.'nın 443 diyabetik ve 1489 diyabetik olmayan bireyde yaptığı bir diğer çalışmada diyabetiklerin LV kitle indeks ortalamalarının diyabetik olmayanlara kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır. Yazarlar bu çalışmanın sonucunda, diyabet varlığının muhtemelen santral obeziteyle ilişkili olarak, LV hipertrofisi riskini 1.5 kat arttırdığını bildirmiştir (160).

Devereux ve ark.'nın, diyabetin artmış vücut kitle indeksi ve kan basıncından bağımsız olarak sol ventrikül yapı ve fonksiyonlarına olan etkisini araştırmak amacıyla yaptığı bir çalışmada 1810 diyabetik, 944 diyabetik olmayan birey değerlendirilmiştir. Sonuç olarak bu çalışmaya göre, insülin bağımsız diabetes mellitusun; LV kitle ve duvar kalınlıklarını arttırıp, LV sistolik hacmi ve miyokard fonksiyonunu azaltırken, arteriyel sertliği ise arttırdığı saptanmıştır (161).

Bu konuyla ilgili Roos ve ark.'nın yaptığı bir diğer çalışmada 112 asemptomatik ve normal LVEF olan diyabetik hasta ekokardiyografik olarak değerlendirilmiş ve 2 yıl takip edilmiştir. Hastalar başlangıç ve takipleri süresince klinik olarak stabil kalmıştır. Fakat başlangıca göre hastaların LV kitle indeks ortalamalarının 2 yıl sonrasında anlamlı olarak arttığı görülmüştür (162). Bizim çalışmamızda ise hastaların LV kitle indeks ortalamalarında başlangıca göre 6. ay sonuçlarında anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. Bunun nedeni olarak;

bilinen kardiyak patolojisi olan hastaların çalışma dışı bırakılmasının yanında, hastalarımızın her 3 grupta da kan şekeri regülasyonu açısından olumlu gelişme göstererek, anlamlı HbA1c düşüşüyle birlikte diyabetin kardiyak volüme olan olumsuz etkisini azaltmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın bazı kısıtlı yönleri bulunmaktadır. Grupların katılımcı sayısının az ve gruplar arası vaka sayısının farklı oluşu öncelikli sınırlayıcı faktörümüzdür. Bunun en önemli nedenlerinden birinin sıkı dışlama kriterlerimiz olduğunu düşünmekteyiz. Bilinen iskemik kalp hastalığı, kronik böbrek yetersizliği, kronik karaciğer hastalığı ve malign hastalık öyküsü olan çok sayıda hasta çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca, poliklinik kontrollerine düzenli olarak gelmeyen ya da laboratuvar incelemelerinde herhangi bir nedenden dolayı eksiklik olan bireyler de çalışma dışı bırakıldı. İkinci sınırlayıcı faktörümüz ise takip süresi kısalığıdır. Takip süresinin daha uzun olmasının sonuçlarımızın anlamlılığı üzerine etkisi olacağını düşünmekteyiz. Bir diğer sınırlayıcı faktörümüz ise, çalışmamızın major parametreleri olan serum ADMA ve proBNP düzeyiyle LV kitle indeksini doğrudan veya dolaylı olarak etkileyebilecek faktörlerden; hastalarımızın diyet özellikleri, sigara veya alkol alışkanlığı, kan basıncı değerleri ve fiziksel aktivite durumunu kaydedememiş oluşumuzdur. Gelecekte bütün bu parametrelerin de dikkate alındığı bir çalışma planlanlanmasının daha anlamlı sonuçlar ortaya koyma açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz. Bu çalışmadaki hasta populasyonunda genetik faktörlerin yanı sıra diyet ya da yaşam tarzı gibi çevresel faktörlerin de etkisi olabileceğinden, çalışmamızın sonuçlarının diğer popülasyonlara genellenmesi doğru olmayabilir.

Sonuç olarak, çalışmamızda antidiyabetik tedavinin tüm hasta gruplarında anlamlı HbA1c düşüşü sağlamasına rağmen kardiyak göstergelerden olan LV kitle indeksi ve serum proBNP düzeyinde anlamlı farklılığa yol açmadığını, endotel disfonksiyonu markerlarından serum ADMA düzeyini ise ters yönde etkilediğini gözlemledik. Daha fazla sayıda katılımcının dahil edildiği geniş ölçekli ve daha uzun süreli çalışmalar ile daha anlamlı sonuçlar elde edilebileceğini düşünmekteyiz.

6. KAYNAKLAR

1. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2017.
2. Prof. Dr. İlhan Satman (Çalışma grubu adına) Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II Çalışması). 13 Ekim 2010.
3. Vaccaro O, Stamler J, Neaton LD; Sixteen-yera coronary mortality in black and white men with diabetes screenedfort he Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT).
   Int J Epidemiol 1998; 27: 63641.
4. Howard BV, Lee ET, Cowan LD, et al. Rising tide of cardiovascular disease in American Indians: the Strong Heart Study. Circulation 1999; 99; 2389-95.
5. 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.
6. Liu JE, Palmieri V, Roman MJ, et al. The impact of diabetes on left ventricular filling patern in normotensive and hypertensive adults; the Strong Heart Study. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 1943-9.
7. Vakili BA, Okin PM, Devereux RB: Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. Am Heart J 2001; 141: 334-41.
8. Palmieri V, Celentano A, Roman JM, et al. Fibrinogen and preclinical echocardiographic target organ damage: the Strong Heart Study. Hypertension 2001; 38: 1068-74.
9. Ross R: Atherosclerosis: an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340: 115-26.
10. Maresca G, Di Blasio A, Marchioli R. Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction; an update. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19; 1368-77.
11. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Interventional trial. Diabetes Care 1993; 16: 434-444.
12. Hansson, G. K. (2005). Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N. Engl. J. Med. 352, 1685–1695.
13. Naoto Katakami, Mechanism of Development of Atherosclerosis and Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus, Journal of Atherosclerosis and Thrombosis,Volume 25 (2018) Issue 1 Pages 27-39.
14. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature 1987; 327: 524-526.
15. Böger RH. The emerging role of ADMA as a novel cardiovascular risk factor. Cardiovasc Res 2003; 59: 824-833.
16. Chan NN, Chan JC. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a potential link between endothelial dysfunction and cardiovascular diseases in insulin resistance syndrome?. Diabetologia 2002; 45: 1609-1616.
17. Ito A, Tsao PS, Adimoolam S, Kimoto M, Ogawa T, Cooke JP. Novel mechanism for endothelial dysfunction: dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. Circulation 1999; 99: 3092-3095.
18. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, et al. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. Circulation 1999; 99: 1141- 1146.

19. Packer M. Should B-type natriuretic peptide be measured routinely to guide the diagnosis and management of chronic heart failure? Circulation 2003;108:2950-3.
20. Yu CM, Sanderson JE. Plasma brain natriuretic peptide- an independent predictor of cardiovascular mortality in acute heart failure. Eur J Heart Fail 1999;1:59-65.
21. Hartmann F, Packer M, Coats AJ et al. NT-proBNP in severe chronic heart failure: rationale, design, and preliminary results of the COPERNICUS NT-proBNP substudy. Eur J Heart Fail 2004;6:343-50.
22. Goldberg LR, Jessup M. Stage B heart failure: management of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. Circulation. 2006;113(24):2851-60.
23. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Konstam MA, Mancini DM, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. Circulation. 2009 14;119(14):1977-2016.
24. Steiner J, Guglin M. BNP or NTproBNP? A clinician's perspective. Int J Cardiol. 2008;129(1):5-14.
25. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines or the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur J Heart Fail. 2008;10(10):933-89.
26. Zoghi M, Cavuşoğlu Y, Yilmaz MB, Nalbantgil S, Eren M, Mebazaa A. Practical approach to acute heart failure with algorithms. Anadolu Kardiyol Derg. 2009 Dec;9(6):436-46.
27. Lam CS, Burnett JC Jr, Costello-Boerrigter L, Rodeheffer RJ, Redfield MM. Alternate circulating pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide forms in the general population. J Am Coll Cardiol. 2007;49(11):1193-202.
28. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2011.
29. Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo (editors-in chief). Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th Edition. Mc Graw Hall, 2008.
30. Carl A. Burtis, Edward R. Ashwood, David E. Bruns (editors). Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry.
31. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2017.
32. İnternational Diabetes Federation; Europe Atlas.
33. Caroline Jane Magri, Stephen Fava. The role of tubular injury in diabetic nephropathy. European Journal of Internal Medicine (20): pp. 551–555, 2009.
34. WHO. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its complications. Report of a WHO Consultation Geneva. 1999.
35. Proceedings of the 4th International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Chicago, Illinois, USA. 14-16 March 1997. Diabetes Care 1998;21:1-167.

36. Committee on Practice Bulletins--Obstetrics. Practice Bulletin No. 137: Gestational diabetes mellitus. Obstet Gynecol 2013;122:406-416.
37. Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. Am J Clin Nutr 2000;71:1256-1261.
38. Homko CJ, Sivan E, Reece EA, Boden G. Fuel metabolism during pregnancy. Semin Reprod Endocrinol 1999;17:119- 125.
39. Handwerger S, Freemark M. The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development. J Pediatr Endocrinol Metab. 2000;13(4):343-356 4. Proceedings of the 4th Internati
40. Ayten Oğuz, Gestasyonel Diyabet, KSU Tıp Fak Der 2016;11(1):26- 29.
41. Gökmen Kılıçarslan, Deneysel Diyabet Dluşturulmuş Sıçanlarda Quercetin'in Antioksidan Sistem ve Bazı Kan Parametreleri Üzerine Etkisi, Doktora Tezi,Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
42. Beers MH, Berkow R, 2002. The Merck Manual Of Diagnosis and Therapy. 17.Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, s. 165-85, 344-5, 2041-5.
43. Mecit Orhan Uludağ, Diyabete Bağlı İkincil Hastalıklar (komplikasyonlar), Mised Sayı 23 - 24 Mayıs 2010.
44. Defronzo R. A., Ferrannini E., Keen H., Zimmet P. (editors-in chief). International Textbook of Diabetes Mellitus. 3rd Edition. Vol. 1. John Wiley and Sons, Ltd., England 2005.
45. Hsueh WA, Moore L, Bryer-Ash M. Contemporary diagnosis and management of type 2 diabetes. 2rd Edition. Handbooks in Health Care Co., Pennsylvania, 2005.
46. Summary of Revisions for the 2009 Clinical Practice Recommendations. Diabetes Care 2009; 32 Suppl 1: S3-5. Erratum in: Diabetes Care 2009; 32:754.
47. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and Cardiovascular Disease. The Framingham Study. JAMA 1979; 241: 2035–8.
48. Bernstein RK. 2008 American Diabetes Association Clinical Guidelines Comments. Avaible from: http://www.diabetesbook.com/cms/articles/9-diabetes-in-control/5576-richardk-bernstein-md-face-facn-fccws- Last access: 16th May 2017.
49. Oto A. Diabet ve Koroner Arter Hastalığı: Gelişen Dünyanın Korkunç İkilisi. Türkiye Kardiovasküler Tıp Elektronik Dergisi [serial on the internet] 2007 Nov [cited 2007 Nov 27] (about 3 pages) Avaible from: http://www. turkkardiyovaskulertipe-dergisi.com/?sayfa=sayilar&id=80 Last Access: 16th May 2017.
50. Dokken BB. The Pathophysiology of Cardiovascular Disease and Diabetes: Beyond Blood Pressure and Lipids Diabetes Spectrum 2008; 21: 160–5.
51. Abdullah Sökmen, Gülizar Sökmen, Diyabetes Mellitus ve Kardiyovasküler Hastalıklar, KSU Tıp Fak Der 2015; 10(2):58-63.
52. Daniel Lorber, Importance Of Cardiovascular Disease Risk Management İn Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy 2014:7 169–183.
53. Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, Jarrett RJ. Mortality from coronary heart disease and stroke in relation to degree of glycemia: the Whitehall Study. BMJ 1983; 287: 867-70.

54. Aysel Tekeşin, Belma Doğan, Orhan Yağız, Hayri Polat, Tip 2 Diyabetli Hastalarda Serebrovasküler Hastalık ile HbA1c Seviyeleri Arasındaki Korelasyon, İstanbul Med J 2014; 15: 40-2.
55. Burcfield CM, Curb JD, Rodriguez BL, Abbott RD, Chiu D. Glucose intolerance and 22-year stroke incidence: the Honolulu Heart Program. Stroke 1994; 25: 951-7.
56. Taşkın Duman, Derya Uludüz, Diabetes Mellitus ve İnme, Turkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics 2014;7(4):10-6.
57. Orhan Bozoğlan, Diyabetes Mellitus ve Periferik Arter Hastalığı, KSÜ Tıp Fak Der 2015;10(2):64 – 67.
58. Paromita King, Ian Peacock, Richard Donnelly, The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): Clinical and Therapeutic İmplications For Type 2 Diabetes, Br J Clin Pharmacol. 1999 Nov;48(5):643-8.
59. Heart Protection Study Colloborative Group ,Effects On 11-Year Mortality And Morbidity Of Lowering LDL Cholesterol With Simvastatin For About 5 Years İn 20 536 High-Risk İndividuals:A Randomised Controlled Trial, Lancet. 2011 Dec 10; 378(9808): 2013–2020.
60. Defronzo R. A., Ferrannini E., Keen H., Zimmet P. (editors-in chief). International Textbook of Diabetes Mellitus. 3rd Edition. Vol. 2. John Wiley and Sons, Ltd., England 2005.
61. Dr. Murat Terzi, Dr. Nilgün Cengiz, Dr. Musa K. Onar, Diyabetik Nöropati, O.M.Ü. Tıp Dergisi, 21(1): 39–49, 2004.
62. Ahmet Çorakçı, GATA İç Hastalıkları AD, Endokrinoloji ve Metabolizma BD, Ankara, Diyabetik Nefropati Patogenezi ve Tedavisi, Turkiye Klinikleri J Endocrin 2003;1(3):223-31.
63. Alp Atasoy, Ali Atay, Süleyman Ahbab, Maksude Hanedar, Mustafa Yenigün, Haseki Tıp Bülteni 2015; 53:16-9.
64. Van Dijk C, Beri T. Pathogenesis of diabetic nephropathy. RevEndocr Metab Disord 2004;5:237-48.
65. Gábor L. Kovács. Diabetic Nephropathy. The Journal of The International Federation of Clinical Chemistry And Laboratory Medicine. eJIFCC 20/01 2009.
66. Başak Tanrıverdi, Şermin Savaş Tetik,Aterosklerozun Patofizyolojisi ve Risk Faktörleri,Marmara Pharmaceutical Journal 21: 1-9, 2017.
67. Anderson TJ. Assessment and Treatment of Endothelial Dysfunction in Humans. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 631-638.
68. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. Nature 2011; 473: 317-325.
69. Yalın Tolga Yaylalı, Mete Küçükaslan, Endotel disfonksiyonu, Pamukkale Tıp Dergisi 2011;4(3): 152-157.
70. Dursunoğlu N. ve Dursunoğlu D. Obstrüktif uyku apnesi sendromu, endotel disfonksiyonu. Tüberküloz ve toraks dergisi. 2005;53:299-306.
71. Dursun Dursunoğlu, Harun Evrengül, Asuman Kaftan, Mustafa Kılıç, Yurdaer Sermez, Koroner Ateroskleroz ve Diyabet, T Klin Kardiyoloji 2004, 17:55-60.
72. Akçakoyun M. Koroner arter hastalığı olgularında koroner risk faktörleri ile endotel fonksiyonları arasındaki ilişki. (uzmanlık tezi). İstanbul: Koşuyolu Kalp Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2004.
73. Sarıkaya S. Diyabette endotel fonksiyon bozuklukları. Klinik dergisi. 2008; 1 (özel sayı).
74. Özcan Keskin , Bahattin Balcı, Diabetes Mellitus ve Kardiyovasküler Komplikasyonlar, Kafkas J Med Sci 2011; 1(2):81–85.

75. Yenigün M. Kardiyovasüler Diyabet. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Nobel Tıp Kitabevleri 2001;s. 639-697.
76. Miettinen H, Lehto S, Salomaa VV. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. Diabetes Care 1998; 21: 69-75.
77. Fox CS, Sullivan L, Agostino RB, Wilson PWF. The significant effect of diabetesduration on coronary heart disease mortality. Diabetes Care 2004; 27: 704-708.
78. Wackers F, Young LH, Inzucci SH, Chun DA, et al. Detection of silent myocardial ishemia is asymtomatic diabetic subjects. The DIAD Study. Diabetes Care 2004; 27: 1954-1961.
79. Solomon GG. Reducing cardiovascular risk in type 2 diabetes. N Engl J Med 2003; 348: 457-459.
80. İlhan Tarkun, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma BD, Diyabet ve Kalp Yetmezliği, 50.Ulusal Diyabet Kongresi, Antalya 2014.
81. Kannal WB et al. JAMA. 1979;241:2015-2038.
82. Amato et al. Diabetes Metab 1989;23(3):213-218.
83. Iribaren C et al. Circulation 2001;103:2668-2673.
84. Rubler et al; Am J Cardiol 1972;30:595-602.
85. Friedl W, Mair J, Thomas S, Pichler M, Puschendorf B. Natriuretic peptides and cyclic guanosine 3',5'-monophosphate in asymptomatic and symtomatic left ventricular dysfunction. Heart 1996; 76: 129-136.
86. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. Lancet 1997; 350: 1349-1353.
87. Yamamoto K, Burnett JC Jr, Jougasaki M, Nishimura RA, Bailey KR, Saito Y, Nakao K, Redfield MM. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. Hypertension 1996; 28: 988-994.
88. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. Eur J Heart Fail 2004; 6:261-268.
89. McCullough PA, Omland T, Maisel AS. B-type natriuretic peptides: a diagnostic breakthrough for clinicians. Rev Cardiovasc Med 2003; 4 : 72-80.
90. Clerico A, Del Ry S, Maffei S, Prontera C, Emdin M, Gianness. D. The circulating levels of cardiac natriuretic hormones in healthy adults: effects of age and sex. Cli Chem Lab Med 2002; 40: 371-7.
91. Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR, Nilson JC, Baumann M, Trawinski J, Pedersen F. The İnfluence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. Heart 2003; 89: 745-51.
92. Levy J., Morgan J., Brown E., (çev ed: Uslan İ.) SDBH komplikasyonları:Kardiovasküler hastalık, in: Oxford Diyaliz El Kitabı. İstanbul, Nobel Kitapevi. 2002; 474-484.
93. Leowattana W, Sirithunyanot C, Sukumalchantra Y, Chaisupamonkollarp S, Watanaawaroon S, Chivatanaporn B, Kangkagate C, Mahanonda N, Bhuripanyo K. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide in normal Thai subjects. J Med Assoc Thai 2003; 86: Suppl 1: S-46-51.
94. Oğuzhan Özcan, Hüseyin Erdal, Gökhan Çakırca, Zafer Yönden, Oksidatif stres ve hücre içi lipit, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri, Journal of Clinical and Experimental Investigations, 2015; 6 (3): 331-336.

95. Berlett BS, Stadtman ER. Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. J Biol Chem. 1997;272:20313-20316.
96. Motor S, Ozturk S, Ozcan O, et al. Evaluation of total antioxidant status, total oxidant status and oxidative stres index in patients with alopecia areata. Int J Clin Exp Med 2014;7: 1089-1093.
97. Aydın M, Selcoki Y, Nazlı Y, et al. Relationship between total antioxidant capacity and the severity of coronary artery Disease. J Clin Exp Invest 2012;3:22-28.
98. Şahin DY, Elbasan Z, Gür M, et al. Relationship between oxidative stress markers and cardiac syndrome X. J Clin Exp Invest 2012;3:174-180.
99. Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. Hacettepe Tıp Dergisi 2002;33:110-118.
100. Keriman Özuğur, Tip 2 Diyabet Tanısı Alan Hastalarda İlk Altı Aylık Tedavinin Oksidatif Stres ve Carbohydrate Deficient Transferrin (CDT) Üzerine etkisi,Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi,Afyonkarahisar 2007.
101. Nilgün Altan , Aylin Sepici Dinçel , Cemile Koca. Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres. Türk Biyokimya Dergisi [Turkish Journal of Biochemistry - Turk J Biochem] 2006; 31 (2); 51–56.
102. Asmat Ullah , Abad Khan . , Ismail Khan . Diabetes mellitus and oxidative stress—A concise review. Saudi Pharmaceutical Journal volume 24, Issue 5, Pages 507-626 (September 2016).
103. Atsunori Kashıwagi, Complications of Diabetes Mellitus andOxidative Stress, JMAJ 44(12): 521–528, 2001.
104. Xinyu Yang,Yang Li, Yanda Li, Xiaomeng Ren, Xiaoyu Zhang, Dan Hu, Yonghong Gao, Yanwei Xing, Hongcai Shang, Oxidative Stress-MediatedAtherosclerosis: Mechanisms and Therapies, journalFrontiers in PhysiologyAugust 2017 | Volume 8 | Article 600.
105. Gupta RK, Patel AK, Shah N, et al. Oxidative stress and antioxidants in disease and cancer: a review. Asian Pac J Cancer Prev 2014;15:4405-4409.
106. Ayşe Ceylan Hamamcıoğlu, Diyabette Oksidatif Stres ve Antioksidanların Rolü, Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi / 2017; 1: 7-13.
107. Ramazan Memişoğulları, Diyabette Serbest Radikallerin Rolü ve Antioksidanların Etkisi, Düzce Tıp Fakültesi Dergisi 2005; 3: 30-39.
108. Catalá A. An overview of lipid peroxidation with emphasis in outer segments of photoreceptors and the chemiluminescence assay. Int J Biochem Cell Biol 2006;38:1482-1495.
109. BrahmKumarTiwari, Kanti Bhooshan Pandey, A.B.Abidi, Syed IbrahimRizvi, Markers of Oxidative Stress During Diabetes Mellitus, JournalofBiomarkers Volume2013,ArticleID378790,8pages.
110. Prokai L, Yan LJ, Vera-Serrano JL, et al. Mass spectrometry-based survey of age-associated protein carbonylation in rat brain mitochondria. J Mass Spectrom 2007;42:1583-1589.
111. Rao RS, Moller IM. Pattern of occurrence and occupancy of carbonylation sites in proteins. Proteomics 2011;11:4166-4173.
112. Hayrullah Karabulut, Mehmet Şükrü Gülay, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 2016, 4(1): 50-59.

113. Ceballos, P.I., Trivier, J.M., Nıcole, A. Age- Correlated modification of copper –zinc superoxide dismutase and glutationic related enzyme activities in human erytrocytes. Clinical Chemistry 38-66, 1992.
114. Şener G, Yeğen Berrak Ç. İskemi Reperfüzyon Hasarı. Klinik Gelişim Dergisi. 2009; 22: 5-13.
115. Sen S, Chakraborty R. The Role of Antioxidants in Human Health. American Chemical Society, Oxidative Stress: Diagnostics, Prevention and Therapy. Chapter 1: 1-37. 2011.
116. Dündar Y, Aslan R. Hücre Moleküler Statüsünün Anlaşılması ve Fizyolojik Önem Açısından Radikaller, Antioksidanlar. İnsizyon Cerrahi Tıp Bilim Dergisi. 1999; 2(2): 134-142.
117. Aydemir B, Karadağ Sarı E. Antioksidanlar ve Büyüme Faktörleri ile İlişkisi. Kocatepe Veterinary Journal. 2009; 2(2): 56-60.
118. Young IS, Woodside JV. Antioxidants in Health and Disease. J Clin Pathol. 2001; 54(3): 176-186.
119. Sen S, Chakraborty R, Sridhar C, Reddy YSR, De B. Free radicals, antioxidants, diseases and phytomedicines: Current status and future prospect. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. 2010; 3(1): 91-100.
120. Özkan A, Fışkın K. Serbest Oksijen Radikalleri, Karsinogenez ve Antioksidant Enzimler. Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi. 2004; 14: 52-60.
121. Jeffcoate SL. Diabetes control and complications: the role of glycated haemoglobin, 25 years on. Diabet Med. 2004; 21(7): 657-665.
122. Seifried HE, Anderson DE, Fisher EI, Milner JA. A review of the interaction among dietary antioxidants and reactive oxygen species. J Nutr Biochem. 2007; 18(9): 567–579.
123. Johansen JS, Harris AK, Rychly DJ, Ergul A. Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: linking basic science to clinical practice. Cardiovasc Diabetol. 2005; 4:5.
124. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, Yorek MA, Beebe D, Oates PJ, Hammes HP, Giardino I, Brownlee M. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. Nature. 2000; 404 (6779): 787–790.
125. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. Endocr Rev. 2002; 23(5): 599–622.
126. Rolo AP, Palmeira CM. Diabetes and mitochondrial function: role of hyperglycemia and oxidative stress. Toxicol Appl Pharmacol. 2006; 212(2): 167–178.
127. Wolff SP. Diabetes mellitus and free radicals. Free radicals, transition metals and oxidative stress in the aetiology of diabetes mellitus and complications. Br Med Bull. 1993; 49(3): 642-652.
128. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Diabetes mellitus, hypertension and cardiovascular diseases: which role for oxidative stress? Metabolism. 1995; 44: 363–368.
129. Jain SK. Hyperglycemia can cause membrane lipid peroxidation and osmotic fragility in human red blood cells. J Biol Chem. 1989; 264 (35): 21340–21345.
130. Jain SK, Kannan K, Lim G. Ketosis (acetoacetate) can generate oxygen radicals and cause increased lipid peroxidation and growth inhibition in human endothelial cells. Free Radic Biol Med. 1998; 25(9): 1083–1088.
131. Hole PS, Darley RL, Tonks A. Do reactive oxygen species play a role in myeloid leukemia? Blood. 2011; 117(22): 5816–5826.

132. Murat Aydın, Fatma Erdoğmuş, Ferah Armutçu, M. Ramazan Yiğitoğlu, Metabolism of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA), Int J Basic Clin Med 2013;1(1):61-66.
133. Cooke JP. Does ADMA cause endothelial dysfunction? Arterioscler Thromb. Vasc Biol 2000;20(9):2032-7.
134. Kerkeni M, Addad F, Chauffert M, Myara A, Ben Farhat M, Miled A, et al. Hyperhomocysteinemia, endothelial nitric oxide synthase polymorphism, and risk of coronary artery disease. Clin Chem 2006; 52: 53-8.
135. Anderson JL, Carlquist JF, Roberts WL, Horne BD, May HT, Schwarz EL, et al. Asymmetric dimethylarginine, cortisol/ cortisone ratio, and C-peptide: markers for diabetes and cardiovascular risk? Am Heart J 2007; 153: 67-73.
136. Wilson AM, Shin DS, Weatherby C, Harada RK, Ng MK, Nair N, et al. Asymmetric dimethylarginine correlates with measures of disease severity, major adverse cardiovascular events and allcause mortality in patients with peripheral arterial disease. Vasc Med 2010; 15: 267-74.
137. Achan V, Broadhead M, Malaki M, Whitley G, Leiper J, MacAllister R, et al. Asymmetric dimethylarginine causes hypertension and cardiac dysfunction in humans and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; 23: 1455-9.
138. Schulze F, Lenzen H, Hanefeld C, Bartling A, Osterziel KJ, Goudeva L, et al. Asymmetric dimethylarginine is an independent risk factor for CHD: results from the multicenter Coronary Artery Risk Determination investigating the Influence of ADMA Concentration (CARDIAC) study. Am Heart J 2006; 152: 493-8.
139. Bal UA, Yıldırır A, Aydinalp A, Kaynar G, Kanyilmaz S, Murat K, et al. Could plasma asymmetric dimethylarginine level be a novel predictor beyond the classic predictors of stent restenosis? Anadolu Kardiyol Derg 2014; 14: 491-7.
140. Valkonen V-P, Laaksonen R. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and acute vascular events. Clin Chim Acta: 2004;348(1-2):9-17.
141. Tarnow L, Hovind P, Teerlink T, et al. Elevated plasma ADMA as a marker of cardiovascular morbidity in early diabetic nephropathy in Type 1 diabetes. Diabetes Care 2004;27(3):765-9.
142. Beltowski J, Kedra A. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a target for pharmacotherapy. Pharmacol Rep. 2006;58(2):159-78.
143. Batista M, Landim P, Filho AC, Chagas ACP. Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) and Endothelial Dysfunction: Implications for Atherogenesis. Clinics. 2009;64(5):471–8.
144. Scalera F, Borlak J, Beckmann B, et al. Endogenous nitric oxide synthesis inhibitor asymmetric dimethyl Larginine accelerates endothelial cell senescence. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004;24(10):1816-22.
145. Satman I, Yilmaz T, Sengül 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.
146. Lorber D. Importance of cardiovascular disease risk management in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab Syndr Obes 2014;7:169-83.

147. Huang et al., The influence of metabolic syndrome and diabetes mellitus on the N-terminal pro-B-type natriuretic peptide level and its prognostic performance in patients with coronary artery disease., Coron Artery Dis.2017 Mar;28(2): 159-165.
148. Alonso et al., Impact of diabetes on the predictive value of heart failure biomarkers, Cardiovasc Diabetol.2016 Nov 3;15(1):151.
149. Kistorp et al., Prevalence and chacteristics of diabetic patients in a chronic heart failure population., Int J Cardiol.2005 Apr 20; 100(2):281-7.
150. Konya et al., Asymmetric dimethylarginine, a biomarker of cardiovascular complications in diabetes mellitus., World J Exp Med. 2015 May 20;5(2):110-9.
151. Yasuda et al., Intensive treatment of risk factors in patients with type-2 diabetes mellitus is associated with improvement of endothelial function coupled with a reduction in the levels of plasma asymmetric dimethylarginine and endogenous inhibitor of nitric oxide synthase., Eur Heart J. 2006 May; 27(10): 1159-65.
152. Cakirca et al., Effect of vildagliptin add-on treatment to metformin on plasma asymmetric dimethylarginine in type 2 diabetes mellitus patients., Drug Des Devel Ther. 2014 Feb 14;8:239-43.
153. Lin et al., Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus: role of asymmetric dimethylarginine and dimethylarginine dimethylaminohydrolase., Circulation. 2002 Aug 20; 106(8):987-92.
154. Cavusoglu et al., Relation of basline plasma ADMA levels to cardiovascular morbidity and mortality at two years in men with diabetes mellitus referred for coronary angiography., Atherosclerosis. 2010 May;210(1):226-31.
155. Tülin Bayrak, Ahmet Bayrak, Mehlika Işıldak, Erdinç Çakır, Alper Gürlek, Filiz Akbıyık. Increased Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) levels and Decreased Homocysteine Thiolactonase/Paraoxonase (HTLase/PONase) activities are Related to the Risk of Cardiovascular Disease in Prediabetic/Diabetic Patients.. . 2014;39(3): 270-276.
Available from:http://www.journalagent.com/z4/vi.asp?pdir=tjb&plng=tur&un=TJB-15013 Last Access: 06.06.2018.
156. Tahara N, Yamagishi S, Mizoguchi M, Tahara A, Imaizumi T., Pioglitazone decreases asymmetric dimethylarginine levels in patients with impaired glucose tolerance or type 2 diabetes., Rejuvenation Res. 2013 Oct; 16(5): 344-51.
157. Available from: http://www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080/xmlui/handle/11655/3983 Last Access: 06.06.2018.
158. Päivä et al., Plasma Concentrations of Asymmetric-Dimethyl-Arginine in Type 2 Diabetes Associate With Glycemic Control and Glomerular Filtration Rate But Not With Risk Factors of Vasculopathy, Metabolism, Vol 52, No 3 (March), 2003: pp 303-307.
159. Aigbe IF, Kolo PM, Omotoso AB., Left ventricular structure and function in black normotensive type 2 diabetes mellitus patients., Ann Afr Med. 2012 Apr-Jun; 11(2): 84-90.
160. Eguchi et al., Associiation between diabetes mellitus and left ventricular hypertrophy in a multiethnic population., Am J Cardiol. 2008 Jun 15;101(12):1787-91.

161. Devereux et al., Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study., Circulation. 2000 May 16;101(19): 2271-6.
162. Roos CJ, Scholte AJ, Kharagjitsingh AV, Bax JJ, Delgado V.,Changes in multidirectional LV strain in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus: a 2-year follow-upstudy., Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2014 Jan;15(1): 41-7.