

T.C.
HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
AİLE HEKİMLİĞİ KOORDİNATÖRLÜĞÜ

**DİYABET POLİKLİNİĞİNDE İZLENEN HASTALARDA
KARDİYOVASKÜLER MORTALİTE VE MORBİDİTE ORANLARININ
RİSK FAKTÖRLERİ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Aile Hekimliği Uzmanlık Tezi)

(Dr. Cüneyt ARDIÇ)

İstanbul-2006

İÇİNDEKİLER

1-GİRİŞ.....	:1
2-GENEL BİLGİLER.....	:2
3-MATERYAL VE METOD.....	:26
4-BULGULAR.....	:27
5-TARTIŞMA.....	:30
6-ÖZET.....	:32
7-ABSTRACT.....	:33
8-KAYNAKLAR.....	:34

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi 4. Dahiliye Klinik şefi Doç.Dr. Mustafa YENİGÜN'e, 4. Dahiliye Başasistanı Uzm.Dr. Esra ATAÖĞLU'na, Diyabet Polikliniği Aile Hekimi Uzmanı Uzm.Dr. Zuhai Aydan SAĞLAM'a, Uzm.Dr. Tayyibe SALER'e, Tıbbi Sekreter şahin BİLGİÇ'e, beni yetiştirip bugünlere getiren anne ve babama, eşim Yeliz'e, kızım Beyza'ya ve eğitimime katkısı olan herkese teşekkür ederim.

I-GİRİŞ:

Diyabetes Mellitus prevalans ve insidansı yüksek bir hastalıktır. DM'nin mikroanjiyopatik komplikasyonları konusunda bugün çeşit çeşit tartışmalar yaşanıyor. Tartışmaların bir bölümü klinik tablo ve seyir ile patogenez arasındaki çelişkilere dikkati çekerken, diğer bölümü olayları ne yazık ki fenotipik faktörlerin ağırlığında aramaktadır. Ancak, klinik bilgilerimiz moleküler düzeydeki verilerle zenginleştikçe ve bunlar deneysel çalışma sonuçları ile de desteklendikçe hiperglisemi, hemodinami, hipertansiyon, dislipidemi, böbrek dokusunda hücrel ve moleküler değişiklikler ve insüline duyarlılığın değişmesi gibi fenotipe ait süreçlerde arama kolaylığına kaçmış araştırmacılar bile savlarında kuşku duymaktalar.

Teknolojik gelişmeler, yeni ilaçlar ve hastalığın nedenlerini anlamaya yönelik yapılan tüm çalışmalara rağmen günümüzün en önemli sağlık sorunlarından biri olma özelliğini korumaktadır. Yaşam kalitesini bozucu, ilerleyici ve uzun süreli bir hastalık olması nedeniyle hastayı, hastanın en yakın çevresini; ilgili tüm sağlık ekibini; toplumu ve ülkeyi çok yakından ilgilendirmektedir. Birey ve ülke açısından maliyeti oldukça yüksek bir hastalık olma özelliğine sahiptir (1).

Diabetes mellitus, insülin salgısının mutlak veya göreceli eksikliği ya da insülin rezistansı ile oluşan, hiperglisemi ile kendini belli eden, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozuklukları ile karakterize bir hastalıktır. Etyopatogenez ile ilgili yapılan araştırmalar, hastalığın heterojen, hiperglisemi ile karakterize pek çok durumu içine alan bir sendrom olduğunu ortaya koymuştur. Tanı klinik semptomlar ve biyokimyasal bulgular ile konmaktadır.

Bu çalışmada 1991-2004 yılları arasında diyabet polikliniğimize başvuran hastaların mortalite ve morbidite oranlarının elimizdeki parametreler ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

II-GENEL BİLGİLER:

TANIMI:

Nedeni ne olursa olsun insülinin işlevsel yetmezliği sonucu ortaya çıkan klinik sendrom diabetes mellitus olarak tanımlanır. İnsülinin işlevsel yetmezliğinin birçok nedeni vardır. Bu nedenle diyabet Tip 1, Tip 2, gebelikle ilgili, sekonder nedenlere bağlı olarak sınıflandırılır. Diabetes Mellitus klinik olarak polidipsi, poliüri, polifaji, ağırlık kaybı gibi klasik belirtiler ve hastalığa spesifik retinopati, nefropati gibi komplikasyonlar ile şüphe edilebilir veya tanınabilir.

DIABETES MELLİTUS'UN TANI TESTLERİ

GİRİŞ:

Diyabete özgü klasik semptomların ve komplikasyonların varlığında diyabetin tanısı kolaylıkla konabilir. Ancak, gerçek anlamda ve erken tanı laboratuvar yöntemlerinin doğru bir şekilde kullanılması ve sonuçların değerlendirilmesine dayanmaktadır. Hastalığın semptomları yoksa, rastgele yapılan incelemelerde ortaya çıkmamışsa yıllarca tanı konmadan kalabilir. Açlık kan glukozunun yüksek bulunması diyabet tanısı için yeterli özgüllük taşıyor olsa da duyarlılığı az olan bir testtir. Diyabetin hafif seyreden şekillerinde kan glukoz değerleri uzunca bir dönem normal sınırlar içinde seyredebilir. Bu durumda metabolik bozukluğun ortaya çıkarılması için oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapmak gerekebilir. OGTT diyabete özgü bir test olmasa da hastalığın henüz açlık kan glukozunun yükselmeye başladığı erken dönemdeki tanısı için ve bu kan glukoz değerleri arasındaki insülin düzeylerinin ölçümü için en duyarlı test olarak yerini korumaktadır.

Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT):

OGTT diyabetin tanısı için kullanılan en duyarlı testtir. Ancak testin standarde edilmemesi ve hastaların hazırlanmadan uygulanması hatalı değerlendirmelere yol açabilir. OGTT sırasında bir çok faktör glukoz toleransına etki ederek hiperglisemik bir eğrinin ortaya çıkmasına yol açabilir. Açlık plazma glukoz değerleri en az iki kez 140 mg/dl'nin üzerinde ise diyabetin tanısı için OGTT gerekmez. OGTT testinden önce hasta en az üç gün karbonhidrat kısıtlaması olmaksızın beslenmesi (en az 150 gr/gün) gerekmektedir. Test sırasında kahve, sigara içilmesine izin verilmemelidir. Glukoz toleransını bozabilecek ilaçlar en az bir hafta önce kesilmiş olmalıdır. Yine hastada test sırasında enfeksiyon, akut ağır stresler, travma, büyük cerrahi girişimler, akut kardiyovasküler veya serobrovasküler olaylar olmamalıdır (2).

Oral Glukoz Tolerans Testi Endikasyonları

1-Taramalar sırasında anormal veya sınırda glukoz değerlerinin varlığı (açlık kan glukozunun 115 mg/dl'den yüksek ve 140 mg/dl'den düşük bulunması).

2-Gestasyonel diyabet tanısı koymak.

3-Şişmanlığa eşlik eden diyabet veya glukoz tolerans bozukluğunun gösterilmesi. Özellikle tip 2 diyabet aile öyküsü olan ve zayıflamak üzere başvuran hastalarda karbonhidrat metabolizması bozukluğu veya diyabetin ortaya çıkarılması zayıflama konusundaki kararlılığı artıracaktır.

4-Otozomal dominant geçişli bir diyabet şekli olan “Maturity Onset Diabetes of Young” (MODY) tip diyabetli ailelerin bireyleri.

5-Genş yaşta açıklanamayan nöropati, retinopati, ateroskleroz, koroner damar hastalığı veya periferik damar hastalığı olanlar.

6-Travma, cerrahi girişim, miyokard infarktüsü, gibi stresli akut durumlarda hiperglisemi veya glukozüri saptanan kişilerde akut durum geçtikten sonra glukoz metabolizmasını değerlendirmek için (3,4).

Açlık Kan Glukozu

Normal bireylerde açlık kan glukoz değeri 80-110 mg/dl'dir. Açlık kan glukoz değeri plazmada (venöz veya kapiller) glukoz değerinin 126 mg/dl'yi bulduğu veya geçtiği durumlarda güvenilir olarak diyabet tanısı konabilir. Eğer kapiller veya venöz tam kan kullanılıyorsa bu değer 110 mg/dl olarak alınmalıdır. Kesin tanı koymak için açlık kan glukoz değeri en az iki kez, farklı zamanlarda ölçülmelidir.

Tokluk Kan Glukozu

Yemek yendikten iki saat sonraki plazma glukoz konsantrasyonunun 200 mg/dl'den fazla olması diyabetin varlığını gösterir. Tokluk kan glukoz değerleri tanı koymak için kullanıldığında üç gün boyunca kısıtlanmamış, en az 150 gr/gün karbonhidrat içeren diyet alınmakta iken yapılmalı ve değerlendirilmelidir. Diyabetik hastanın izlenmesi sırasında tokluk kan glukoz ölçümü bir gösterge olarak kullanılmaktadır.

DİYABETİN TANI KRİTERLERİ

1979'da National Diabetes Data Group (NDDG), 1985 yılında WHO, 1998 yılında American Diabetes Association (ADA) ve European Diabetes Policy Group (EDPG) tarafından tanı göstergeleri gözden geçirilerek yeni kurallar getirilmiştir.

1-Diyabete özgü semptomların varlığına ek olarak günün herhangi bir zamanında ölçülen plazma glukoz değerinin 200mg/dl'ye eşit veya yüksek olması.

2-Açlık plazma glukoz değerinin 126 mg/dl'ye eşit veya yüksek olması.

3-75 gr glukoz ile yapılan OGTT sırasında ilk iki saat içinde glukoz değerinin 200mg/dl veya üzerinde olması koşulları aranmaktadır. Hiperglisemi ve metabolik ayarsızlığın belirgin olmadığı durumlarda testler tekrar edilmelidir. OGTT'nin rutin olarak uygulanması tavsiye edilmemektedir.

-Açlık plazma glukozu <110mg/dl, normal açlık glukoz değeridir.

-Açlık plazma glukozu >110mg/dl ve <126mg/dl, bozulmuş açlık glukozu olarak tanımlanır. Bu durum OGTT yapılmasını gerektirir.

-Açlık plazma glukozu >126 mg/dl olması diyabetin kesin tanısıdır ve başka bir doğrulanma yöntemine gerek yoktur.

-OGTT ile 2. saat plazma glukozu <140mg/dl ise normaldir.

-OGTT ile 2. saat plazma glukozu 140-200mg/dl ise bozulmuş glukoz toleransıdır (5,6,7,8).

TİP-1 DİABETES MELLİTUS

Pankreastan salgılanan endojen insülinin eksikliğine veya yokluğuna bağlı olarak gelişir. Herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Olguların çoğunda 30 yaş öncesinde ortaya çıkmasına rağmen yaşlılarda da ortaya çıkabilir. Tedavide insülin mutlaka gereklidir. İnsülin sadece hiperglisemik semptomları tedavi etmekle kalmaz aynı zamanda hastanın ketoasidoza girmesini de önler Etiyolojide en sık rastlanan pankreas beta hücrelerinin idiopatik otoimmün yıkımıdır. Akut başladığı düşünülen kronik semptomların, aslında beta hücrelerine yönelik otoimmün destrüksiyonun geliştiği uzun süreli prelinik dönemi takiben ortaya çıktığı görülmüştür.

Kronik semptomlar, ancak geç faz inflamatuvar dönemin sonunda, sağlam beta hücre oranı %20 civarına indikten sonra başlar. Tip 1 diyabet uygun genetik bir zeminde çevresel faktörlerin etkisiyle beta hücrelerine yönelik otoimmün destrüksiyon sonucu ortaya çıktığı gösterilmiştir.

Başlangıçta poliüri, polidipsi, kilo kaybı yakınmaları, bitkinlik veya ketoasidoz ilk bulgu olabilir. Beta hücre rezervi henüz yeterli olanlarda ketoasidoz olmayabilir. Hastalığın tanısı ilk kez konulduğunda hastalar zayıftır ve kural olarak kronik komplikasyonlar yoktur. Diyabet henüz başladığında insülinle yapılan intensif tedavi sonrası hiperglisemi, metabolik asidoz ve ketozun düzeltilmesiyle bir yıl veya daha sürebilen, insülin gereksiniminin olmadığı bir dönem oluşur. Buna balayı dönemi denir. Ancak bir süre sonra insüline gereksinim başlar ve insüline bağımlı hale gelir. Daha sonra beta hücre rezervi giderek azalır ve klinik başlangıçtan 10 yıl sonra başlangıç yaşına bakmaksızın beta hücre harabiyeti tamamlanır.

Tip 1 diabetes mellitus, hastaların aile bireylerinin %15'inde görülür. Tek yumurta ikizlerinde görülme olasılığı çift yumurta ikizlerinden daha yüksektir. Tip 1 diyabetin de tip 2 diyabet gibi ailesel geçiş oranının yüksek olduğu saptanmıştır. HLA antijenleri bu hastalığa yatkınlık sağlar. Genetik yatkınlığı olan bir çocukta, genellikle 5-15 yaşlar arasında, tetiği çeken bir olaydan sonra hastalık hızla gelişir. Ancak her yaşta tip 1 diyabetin görülebileceği unutulmamalıdır. Virütik enfeksiyonlar, diyet, toksinler ve stres tetiği çeken olaylardır. Büyük çoğunlukta otoimmün mekanizmayı başlatan faktörün ne olduğu bilinmemektedir. Klinik yakınmaların başlamasıyla dolaşımda adacık hücrelerine (ICA) karşı otoantikolar yüksek oranlarda saptanır. Adacık hücrelerine karşı oluşan antikordan başka, proinsüline, glukagona, glutamik asit dekarboksilaza (GAD), mikrobakteriel ısı şok proteini-65 (human P1 matrix proteini), 38 Kd salgı granülü proteini ve karboksipeptidaz H proteinlerine karşı otoantikolar bulunur. Humoral immüniteden başka hücrel immünitede uyarılır ve hastalığın etyopatogenezinde rol alır (9).

Tip 1 diyabetin diğer bir tipi “poliglandüler otoimmün sendrom tip 2” veya diğer adı ile “Schmidt sendromdur”.

Daha nadir olarak pankreatit, pankreas kanseri, konjenital pankreas hipoplazisi ve pankreatektomi, insüline bağımlı diyabetin nedenidirler.

Tip 1 Diyabeti Tip 2 Diyabetten Ayıran Özellikler

a) Semptomların ani başlaması (Yavaş seyirli tip 1 diyabet hariç)

b) Vücut ağırlığının normal veya düşük oluşu, kısa sürede belirgin kilo kaybı. Tip 2 diyabette bu durum daha az görülür.

c) Spontan olarak oluşan ketozis veya ketonürinin olması.

d) Tip 1 diyabetiklerde glukagon ile uyarılmış C-peptit cevabı yetersizdir (10).

e) GAD antikorları, ICA, insülin antikorları gibi otoimmün markerler ve tip 1 diyabete eğilim oluşturan belirli HLA grupları gösterebilir.

f) Ailede periferik insülin direnci ile ilişkili hastalığı olan bireylerin olmayışı veya nadir oluşu.

TİP 2 DİABETES MELLİTUS

Heterojen bir hastalık olan insüline bağımlı olmayan diyabetin patogenezinin beta hücre fonksiyon bozukluğu, insülin direnci ve hepatik glukoz üretimi artışı gibi üç ana metabolik bozukluk sorumludur.

Hepatik glukoz üretimi artışının primer defekt olduğunu gösteren bulgular azdır. İnsülin eksikliği ve/veya insülin direnci ise asıl nedeni oluşturur. Fakat NIDDM'un ortaya çıkışında insülin eksikliği ile seyreden beta hücre fonksiyon bozukluğundan [56,57] veya insülin direncinden [58,60] hangisinin primer olarak sorumlu olduğu güncel bir tartışma konusudur. Bunun yanında beta hücre fonksiyon bozukluğu ve insülin direnci arasında karşılıklı bir etkileşimin olduğu ve her ikisinin de patogenezinde birlikte rol aldığı da ileri sürülmektedir. [11,12].

NIDDM'teki primer patolojinin beta hücre fonksiyon bozukluğu veya insülin direnci olmasında yaşın, etnik farklılıkların, şişmanlığın ve diyabetin heterojenitesinin kısmen de olsa belirleyici olduğu ileri sürülmektedir (13).

Yukarıda belirtilen tartışmalardan ayrı olarak son yıllarda NIDDM'in oluşmasında dördüncü bir görüş olarak primer defektin hiperinsülinemi olduğu ve insülin direncinin hiperinsülinemiye bağlı olarak oluştuğu hipotezi ortaya atılmıştır (14).

1. Beta Hücre Fonksiyon Bozukluğu

Normal glukoz toleransından bozulmuş glukoz toleransına ve hafif tip 2 diyabete geçildiğinde hiperinsülinemi oluşur. Açlık glukozu 140 mg/dl'e yükseldiğinde insülin düzeyi normal sağlıklı bireylere göre 2-2.5 kat artar. Açlık glukozu 140 mg/dl'i geçtiğinde beta hücrelerinden insülin salgılanması daha fazla artmaz ve açlık glukozu arttıkça insülin salgılanması da kademeli olarak azalmaya başlar. İnsülin salgılanması azalmaya başladığında hepatik glukoz üretimi artmaya başlar, açlık glukozunun yükselmesine katkıda bulunur. Açlık glukozu 250-300 mg/dl düzeyine ulaştığında insülin salgısı ciddi olarak azalır (15).

İnsülin direnci ile birlikte olsun veya olmasın eğer mutlak bir insülin eksikliği varsa tip 2 diyabet kaçınılmazdır. Tip 2 diyabetin etyopatogenezinde periferik insülin direnci olmasına rağmen, hipergliseminin ortaya çıkmasını belirleyen faktör beta hücre yetersizliğidir.

İnsülin Salgılanmasında Bozukluğa Yol Açan Faktörler

- 1-İnsülin salgısında kantitatif bozukluklar
 - a) İnsülin salgısında kalitatif bozukluklar b) Birinci faz insülin salgısının bozulması
- 2-Pulsatil İnsülin salgılanmasının bozulması (16,17,18).
- 3-Proinsülin salgılanmasında anomaliler (19,20,21,22)
- 4-Düşük doğum ağırlığı (Thrifty fenotip hipotezi) (23,24,25)
- 5-Glukoz toksisitesi (26,27,28,29).
- 6-Amilin (Adacık amiloid polipeptit) (30,31,32,33,34,35,36,37)
- 7-Calcitonin-Gen-Related-Peptid (CGRP)
- 8-İnkretinler (Glukagon like peptid-1, GİP, galanin) (38,39)
- 9-Lipotoksiste (40,41,42,43).
- 10-İnsülin salgılanma bozukluğunda genetik nedenler (44).

2. İnsülin Direnci

Normal konsantrasyondaki insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturması başka bir deyişle glukoz kullanımını uyarma etkisinin azalmasıdır. İnsülin direnci primer olabileceği gibi başlangıçta azalmış insülin salgılanmasına sekonder olarak gelişen bir hiperinsülinemiye bağlı olarak daha da ağırlaşabilir.

İnsülin direnci tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların önemli bir klinik göstergesi sayılmaktadır.

İnsülin direnci tip 2 diyabet ve obezitede sık görülmekle birlikte obez olmayan ve normal OGTT'si olan sağlıklı bireylerin %25'inde ve esansiyel hipertansiyonlu hastaların da %25'inde insülin direnci saptanmıştır (46).

İnsülin normalde karaciğerde glukogenez ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar. Glukozu kas ve yağ dokusu gibi periferik

dokulara taşıyarak burada ya glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek için yakılmasını sağlar. İnsülin direncinde insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki bu etkilerine karşı direnç oluşarak hepatik glukoz süpresyonu bozulur. Kas ve yağ dokusunda da insülin aracılığı ile olan glukoz kullanımı azalır. Bu durumda oluşan insülin direncini karşılayacak ve dolayısıyla normal biyolojik yanıtı sağlayacak kadar insülin salgısı artışı ile metabolik durum kompanse edilir. Böylelikle hipergliseminin önlenmesi için beta hücreleri sürekli olarak insülin salgısını artırmaya yönelik bir çaba içerisine girer. Sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeylerinde de normallere göre 1.5-2.0 kat yüksek bir seviye oluşur. Bu hiperinsülinemik kompensasyon sürecindeki beta hücresinde başlangıçta herhangi bir bozukluk yoktur. Fakat beta hücresinde “beta hücre insülin direnci” gelişimi sonucu fonksiyon kaybı başladığında insülin salgısı giderek azalmakta ve diyabet ortaya çıkmaktadır. Prospektif çalışmalar insülin direnci olan bireylerde ancak beta hücre yetersizliği gelişimi sonunda glukoz intoleransı veya Tip 2 diyabetin geliştiğini göstermektedir (45).

DIYABET İNSÜLİN DİRENCİNİN GELİŞİMİ

İnsülin direncine göre diyabet gelişimi 4 dönemde incelenebilir.

1-Prelinik Diabet Dönemi (Normoglisemik Hiperinsülinemik Dönem):

Tip 2 diyabetin henüz klinik belirti vermediği bu döneminde beta hücre fonksiyonları nispeten normaldir. Fakat mevcut olan periferik insülin direnci normale göre daha fazla insülin salınarak aşılmaya çalışılır. Ve bu şekilde açlık ve postprandiyal kan şekeri normal sınırlar içerisinde tutulur. Açlık ve postprandiyal insülin düzeyleri ise yüksek bulunur. Bu döneme NIDDM’ların birinci derece normoglisemik ancak insüline dirençli akrabalarında tanımlandığından prediabetik dönem adı da verilmektedir. Bu nedenle prelinik evre diyabetin sık görüldüğü ailelerin sağlıklı bireylerinde araştırılabilir. Amerikadaki pima yerlilerinde ve Meksikalı Amerikalılarda bu dönemdeki insülin direnci belirgin bir şekilde gösterilmiştir.

2-Glukoz İntoleransı Dönemi (Postprandiyal Hiperglisemik Hiperinsülinemik Dönem):

Diyabet açısından genetik yüklülük ve de şişmanlık gibi yüksek risk grubunda olan bireylerde periferik insülin direncini aşmak için pankreas beta hücreleri üzerinde oluşan aşırı yük zamanla beta hücre bitkinliğine ve insülin salgısında azalmaya neden olunca glikoza intolerans başlar ve bu durumda açlık glisemisi normal olduğu halde postprandiyal glisemi yükselir. Bu dönemde genellikle hiperinsülinemi devam etmekle birlikte periferdeki direnci aşabilecek düzeyde insülin salınamamaktadır. Bu dönemde postprandiyal insülin düzeyleri

sağlıklı bireylere göre hala yüksek olsa bile birinci döneme göre bir hayli azalmıştır.

3-Erken Klinik Diyabet Dönemi (Hiperglisemik Hiperinsülinemik Dönem):

Normal glikoz toleransı saptanan prelinik birinci dönem ve postprandiyal glikoz intoleransı saptanan ikinci dönem de açlık hiperglisemisi gelişmediğinden bu iki dönemi kompanse periferik insülin direnci dönemi olarak adlandırmak uygun olacaktır. İnsülin direncinin giderek artması ile kompensasyon bozulmaya başlar ve bu esnada karaciğerde glukoz yapımı artarak açlık plazma glisemisinin yükselmesine yol açar. Postprandiyal hiperglisemi yanında açlık glisemisinin henüz 140mg/dl'in altında olduğu bu dönemde insülin salgısı daha fazla artmamaktadır.

4-Klinik Diyabet Dönemi (Hiperglisemik Hipoinsülinemik Dönem):

Açlık plazma glisemisi 140mg/dl geçince insülin salgısı azalmaya başlar. Fakat yine de insülin direnci devam eder. İnsülin direncinin zirvede olduğu bu dönemde giderek artan hiperglisemi insülin salgı artışı ile kompanse edilmediği gibi glukoz toksisitesi nedeniyle beta hücreleri insülin salgısını daha da az salgılamaya başlar. Bu dönemdeki insülin direncinin ağırlaşmasında serbest yağ asitleri artışının da yani lioptoksisitenin de payı vardır.

İnsülin Direnç Mekanizmaları

İnsülin etkisini gösterebilmesi için hedef dokulardaki insülin reseptörlerine bağlanması gerekir. Bağlanmadan sonra reseptördeki tirozin kinaz aktive olur ve bu esnada oluşan ikincil haberciler fosforilasyon-defosforilasyon reaksiyonlarını içeren bir seri olayları başlatarak hücre içi glukoz metabolizmasının uyarılmasına yol açarlar. İnsülin direnci hücresel olarak prereseptör, reseptör ve post reseptör olmak üzere üç yerde görülür. İnsülin direncinin oluşmasında reseptör özellikle post reseptör düzeyindeki defektler daha önemli olup prereseptör düzeyindeki defektler daha az rol oynar. İnsülin direnci anotomo-patolojik olarak da iskelet kasında, yağ dokusunda ve karaciğerde olmak üzere sınıflandırılabilir.

İnsülin Direncinde Genetik Özellikler

İnsülin duyarlılığının belirleyicileri arasında genetik faktörler önemli bir yer tutmaktadır. Tip 2 diyabet prevalansının çeşitli ırklar ve etnik gruplar arasında belirgin farklılıklar göstermesi, sağlıklı zayıf kişiler arasında insülin duyarlılığının değişken olması ve tip 2 diyabetin klinik öncesi döneminde insülin direncinin belirmesi genetik faktörlerinin de en azından belirleyici olabileceğini göstermektedir. Yakın zamanda tip 2 diyabetlilerin yakınlarında yapılan bir araştırmada insülin direncini belirleyen tek bir otozomal codominant genin olabileceği ileri sürülmüştür (47).

İnsülin reseptör genine ait mutasyonların insülin direncinde önemli bir yeri yoktur. İnsülin reseptörü gen mutasyonları sadece ağır insülin direnci sendromlarına neden olabilir. Tip 2 diyabetli hastalarda reseptör gen mutasyonları çok nadirdir. Buna rağmen insülin reseptör mutasyonları, insanlarda insülin direncinin açık bir şekilde tanımlanmış tek genetik sebebidir.

Son yıllarda insülin sinyalini ileten araçları ve periferik glukoz metabolizmasında rol alan enzimleri kodlayan bazı genler klonlanabilmiştir. Son yıllarda dikkatler GLUT 4 glukoz transporteri, hexokinase II ve glikojen sentaz gibi molekülleri kodlayan genler üzerine çevrilmiştir. Fakat glukoz transport proteinlerine ait gen mutasyonlarına bağlı insülin direnci nadir görülmektedir. Ancak GLUT transporter genindeki mutasyonların insülin direncine yol açmadığı gösterilmiştir (48). Glikojen sentataz geninde Xbal polimorfizmi gösterilmiştir. Bu polimorfizm Fransız ve Japon popülasyonunda da tip 2 diyabet ile ilişkili bulunmuştur.

İnsülin reseptör substrat-I (IRS-1), protein fosfataz-1'in regülatör alt ünitelerini kodlayan genlerin bazı mutasyonları tip 2 diyabet ile ilişkili bulunmuştur.

Fatty acid binding protein 2 (FABP-2) Pima yerlilerinde insülin direnci ile ilişkili bulunmakla beraber beyaz ırkta bu ilişki saptanmamıştır.

Lipoprotein lipaz geni lokalizasyonunda genetik varyasyon olmasının insülin direnci sendromunun özellikleri ile ilişkili olmakla beraber bu gende mutasyonlar henüz tanımlanmamıştır.

Son yıllarda insülin direncine yol açan önemli faktörlerden biri olan obezitenin de kalıtsal bir temeli olduğu düşünülmektedir. Her ne kadar insandaki obezitenin spesifik genetik sebebi tam olarak bulunmamışsa da bu konudaki iki gelişme son yıllarda ilgi çekmeye başlamıştır. Bunlardan biri insandaki ob geni olan leptin, bir diğeri ise lipoliz ve termogenezde önemli rol oynayan ve tip 2 diyabet ve obeziteye yatkınlık oluşturan B3-adrenajik reseptör genindeki mutasyondur (49).

İnsülin Eksikliği ve İnsülin Direnci Arasındaki Etkileşim

Tip 2 diyabetli hastaların çoğunda hem insülin eksikliği hem de insülin direnci bulunmaktadır. Bununla birlikte bu defektlerin hangisinin hastalığın primer nedeni olduğu son derece tartışmalıdır. Bu karışıklığa yol açan başlıca nedenler obezitenin varlığı ve tip 2 diyabetin heterojenitesidir. Gerçekten de obezitenin oluşturduğu insülin direnci ve hiperinsülinemi ile beta hücre fonksiyonlarını olumsuz olarak etkileyebilmektedir. İnsülin eksikliği veya insülin direncinin ön planda olduğu bir takım alt tiplerin tanımlanmasından dolayı diyabetin heterojen bir hastalık olduğunun gösterilmesi de bu karışıklığı büsbütün artırmaktadır. Bu yüzden tip 2 diyabetin oluşmasında insülin direnci ve genetik olarak programlanmış pankreatik beta hücresi disfonksiyonunun birlikte rol aldığı ve böylelikle aralarındaki karşılıklı etkileşimin daha önemli olduğu bir çok araştırmacı tarafından yoğun olarak araştırılmıştır (50,51).

Birinci faz insülin salgılanmasının kaybı ve insülin pulzalitilesinin bozulması gibi kalitatif anomaliler insülinin dokularda oluşturacağı etkiyi bozarak doğrudan insülin direncine yol açabilir. İnsülin eksikliği altta yatan insülin direncini şiddetlendirmektedir.

İnsülin direnci de insülin eksikliğine yol açabilmektedir. Uzun süreli belirgin hiperglisemi sonrası oluşan glukoz toksisitesinin beta hücre fonksiyonları üzerine olumsuz etkisi sonucu insülin salgısı azalmaktadır. Plazma glukoz düzeylerindeki ilerleyici artışın, hiperglisemi sırasında kolayca gösterilen beta hücre fonksiyonundaki ilerleyici bozulmanın sonucu olduğu düşünülmektedir. İntensif insülin tedavisi ile in vivo olarak insülin duyarlılığının belirgin şekilde düzeltilmesi bunu kanıtlamaktadır.

Moleküler genetikten elde edilen sonuçlar da insülin eksikliği veya insülin direncinden sadece birisinin primer bir neden olabileceği konusunda belirsizlik göstermektedir.

3-Hepatik Glukoz Üretimi Artışı

Hepatik glukoz üretiminde artış açlık kan şekerinin artmasına yol açar. Hatta açlık hiperglisemisinin tamamının karaciğer glukoz yapımındaki artışa bağlı olduğu kabul edilmektedir. Artmış hepatik glukoz üretimi açlık glukoz düzeyi ile pozitif ilişkilidir (52).

Karaciğerden glukoz yapımı glikojenolizis veya glikoneogenez yolu ile olur. Hepatik glikoneogenezdeki artışın kesin mekanizması bilinmemekle beraber insülin eksikliği, hepatik insülin direnci, hiperglukagonemi, laktat, alanin, gliserol gibi glukoneogenetik prekürsörlerin artışı glukoneogenezini artırır.

Glukoneogenik enzimlerin kodlayan genlerin diyabet patogenezindeki rollerini araştırmak için yeni olarak bir çok çalışma başlatılmıştır. Phosphoenolpyruvate carboxykinase gen promoter'inde herhangi bir polimorfizme rastlanılmamıştır (53).

Hepatik glukoz üretiminde glukoz-6-fosfataz da önemli rol oynar. Glukoz-6-fosfatazın aktivitesi çeşitli hormonlar tarafından düzenlenir. İnsülin glukoz-6-fosfotazın katalitik subünitesinin mRNA miktarını azaltarak aktivitesini baskılar (54). Yapılan genetik çalışmalarda glukoz-6-fosfotaz gen promoterinde herhangi bir mutasyon/polimorfizme rastlanılmamıştır. Glukagon ve kortikosteroidler bu enzimin aktivitesini artırır (55). Hepatik glukoneogenez artışının diyabetiklerde primer defekt olduğunu gösteren pek az bulgu vardır. Bu faktörün sekonder olay olduğu ancak glukoz toksisitesini daha da artırdığı düşünölmektedir.

Tip 2 Diyabette Adacık Hücresinde Değişiklikler

Tip 2 diyabette insülin salgılanmasındaki defekt fonksiyonel olmasına, ciddi olmasına rağmen anatomik olarak orta derecede olup beta hücre kitlesinde %30-40 azalma bulunur. Fakat şişman diyabetik kişilerde beta hücre kitlesi zayıflara göre %20 daha fazla bulunmuştur.

Adacık hücrelerindeki en belirgin histolojik değişiklik ise diyabetiklerin %96'ında görölen amiloid birikimidir. Beta hücre membranlarına bitişik olan amiloid birikimlerinin amiloid fibrilleri biçiminde membrana doğru girintiler yaparak beta hücre fonksiyonlarını bozduğu ileri sürölmektedir.

Beta hücre kitlesi azalırken glukagon salgılayan alfa hücre kitlesi ya değişmemiştir ya da hafif olarak artmıştır. Glukagon artışındaki neden tam olarak bilinmemektedir. Normalde insülin glukagonu inhibe etmektedir. Fakat insülin eksikliğinde glukagon artmakla beraber insülin tedavisi ile normoglisemi sağlanmasına rağmen hiperglukagonemi devam etmektedir. Bu durum diğer hücre tiplerinde olduğu gibi alfa hücrelerinin insüline karşı bir direnci olarak görölmektedir. Hiperglukagonemi hiperglisemisinin devamlılığında önemli olup özellikle gece boyu hepatik glukoz artışından sorumludur.

Somatostatin salgılayan delta hücre kitlesi de hafif olarak azalmıştır. Bazal somatostatin düzeyleri yükselmekte fakat glukoz aminoasid verilmesini izleyerek somatostatin düzeyleri azalmaktadır.

DIABETİK MIKROANJİYOPATİ VE DIABETİK MAKROANJİYOPATİ

Uzun Sürmüş Diabetes Mellitusta Diabetik Kardiovasküler Komplikasyonların Patogenezi

Diabetes mellituslu hastalarda doku ve organlarda biyokimyasal, morfolojik ve fonksiyonel bir takım değişiklikler meydana gelir. Akut dönemde oluşan metabolik bozukluk yaşamı tehdit edecek düzeyde hatta fatal olabilir, fakat bugün için asıl sorun uzun sürede oluşan, küçük ve büyük damarların hastalığıdır, buna “Kronik vasküler sendrom” da denir.

1983 yılında başlayan Diabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması (DCCT), Haziran 1993’te bitirildi ve 1993 yılı sonu itibariyle sonuçları yayınlanmaya başladı. DCCT sonucunda insüline bağımlı diabetes mellitus (tip 1) hastalarında; yoğun (intensif) insülin tedavisi ile, normal aralıklara olabildiğince yakın kan glukoz değerlerine ulaşılabilmesinin; diabetik retinopati, nefropati ve nöropatinin ortaya çıkışını geciktirebildiği ve gelişiminin yavaşlatılabildiği ortaya konuldu (56). Bu konu ile ilgili bir diğer çalışma 1998 yılında sonuçlanan UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) Tip 2 diabetes mellitus için aynı sonuçları verdi.

Koroner arter hastalığı, periferik damar hastalığı ve serebrovasküler hastalık gibi aterosklerotik komplikasyonlar, diabet hastalarında en sık morbidite ve mortaliteye yol açan nedenlerdir. Diabet hastalarında bu komplikasyonların riski, nondiabetik hastalara oranla 2-4 kat daha yüksektir. Hipertansiyon, sigara kullanımı ve lipid anormallikleri, diabetik ve nondiabetik hastalardaki ateroskleroz riski üzerinde benzer rol oynamaktadır. Aterosklerozlarda rol oynayan diyabete özgü diğer faktörler arasında fibrinojen düzeylerinde artış, trombosit hiperagregasyonu, trombositlerin tromboksan üretiminde artış, lipoprotein glukolizasyonu ve proteinüri sayılabilir.

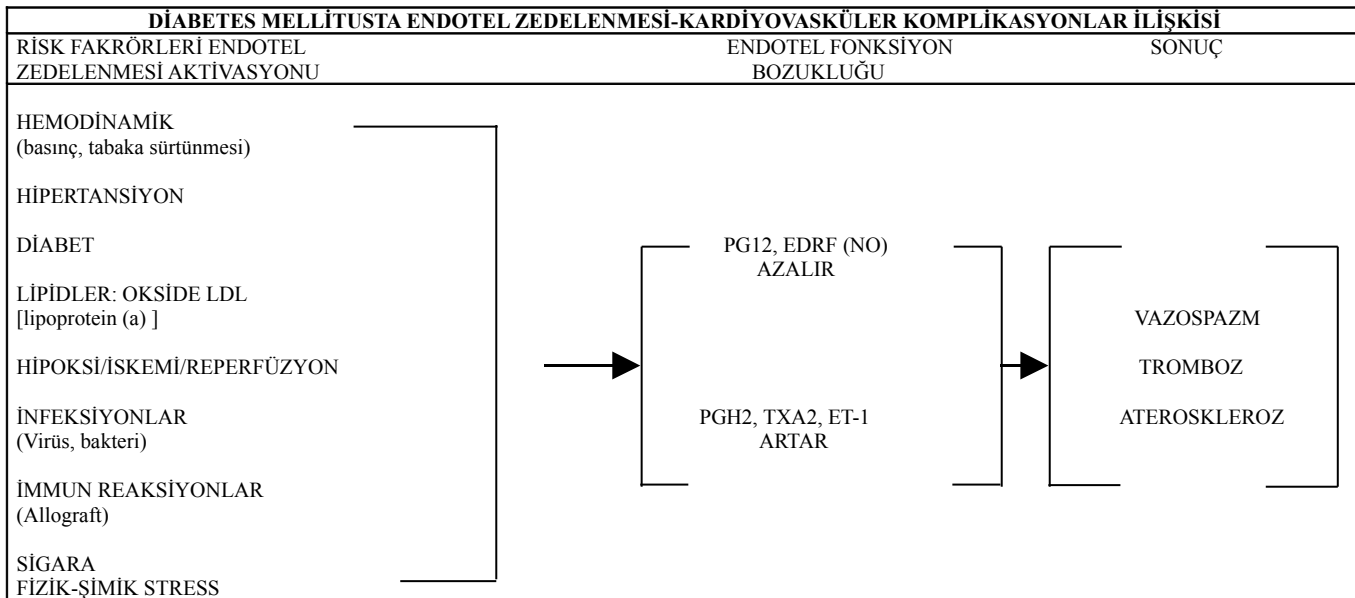
Kan basıncı, total kolesterol, HDL kolesterolü oranı, trigliseridler, VLDL kolesterolü, ürik asit, sol ventrikül hipertrofisi (LVH), hematokrit ve kan fibrinojeni gibi öteki aterojenik risk faktörleri de, diyabetlilerde, diyabetli olmayanlara göre daha yüksek düzeydedir. Diabetin aterosklerotik kardiyovasküler hastalık üzerindeki etkisi, yalnızca bu kardiyovasküler risk faktörlerine dayanılarak erkeklerin %7.8’i ve kadınların %6.2’sinde NIDDM gelişmiş ve yaş ilerledikçe insidans hızlı bir yükselme göstermiştir. Bu duruma yatkınlık oluşturan en güçlü etmenler aile öyküsünün pozitifliği ve şişmanlıktır (56,57,58,59,60). Framingham ve öteki çalımalardan elde edilen veriler, toplumda diyabet prevelansının yükseldiğini ve bunun yalnızca yaşlı nüfusun sayıca artmasına bağlı değil, yaşa özgü ölçütlere göre de geçerli olduğunu göstermektedir. Glukoz homeostazisini düzenlemeye yönelik tedavi yaklaşımı, şu ana dek kardiyovasküler sekelleri azaltmada çok başarılı olamamıştır (58). Buna karşılık, diyabetlilerde sık görülen hiperlipidemi ve hipertansiyon gibi risk faktörlerini ortadan kaldırmaya yönelik çabalar daha başarılı olabilir.

DİABETİK MİKROANJİOPATİDE VASKÜLER DEĞİŞMELER

Genelde mikrodamarların endotel hücreleri diabetik ortamda proliferasyon kabiliyetini sürdürür görünmektedir. Örnek olarak, proliferasyon ve migrasyondan dolayı endotel hücrelerinin agregasyonu sonucu oluşan mikroanevrizmaların formasyonu beyin, kalp, yağ dokusu ve retinada bildirilmiştir. Bu ilerleme büyük damarlardan farklıdır. Burada endotel hücre hasarı hücre kaybı ile sonuçlanabilir (61,62,63).

Diabetik hasta ve hayvanlardaki vasküler destek hücreler ve endotel hücrelerinde olan anormallikler 5 genel kategoride sınıflandırılabilir.

- 1-Koagülasyon
- 2-Akım ve kontraktilite
- 3-Permeabilite
- 4-Regenerasyon
- 5-İnsülin reseptörlerinin uyarılması



Şekil 1: Diabetes Mellitusta Endotel Zedelenmesi Kardiyovasküler Komplikasyonlar İlişkisi

B-DİABETİK MAKROANJİOPATİ (DİABETİK MAKROVASKÜLER HASTALIK)

Diabetes mellitusun toplumdaki dağılımı oldukça yoğundur. Bu dağılım 0-80 yaş grubunda %2 iken 50-80 yaş grubunda ise %20 kadar yükselir. Özellikle tip 2 diabetes mellitusun ortaya çıkış hızı ile ileri yaş arasındaki ilişki olduğu kesindir. Aterosklerozun ve organlardaki etkisinin de yaşla paralellik gösterdiği bilinmektedir. Aterosklerotik değişimlerin toplumdaki dağılımına göz atarsak 0-80 yaş grubunda % 10-15, 50-80 yaş grubunda ise %50 ve üzerinde bulunmaktadır. Görüldüğü gibi aterosklerozun ve organlardaki öldürücü sonuç veren değişikliklerin toplumdaki yoğunluğu korkunç seviyelere çıkmaktadır. Bu kısa değerlendirmeden sonra diabetes ve aterosklerozun birlikte görülme kötü şansının çok yüksek olduğunu söyleyebiliriz.

Diğer yandan diabetes mellitusun ateroskleroz gelişimini uyardığı ve gelişmekte olan aterosklerozu ise hızlandırdığı bilinmektedir. Bu da diabetik bireylerde, aterosklerozun yüksek oranda eşlik etmesini ve diabetiklerin ölüm sebeplerinin başında gelmesini izah etmektedir. Aterosklerozun en yoğun klinik bulgularından biri olan koroner kalp hastalıklarından risk faktörlerinden biri erkek olmaktır. Kadınlarda gözlenen bu iyi şansın nedeni östrojenin vasküler iyileştirici etkisi ve kadın tipi yağlanmadır.

Fakat ne yazık ki kendisi de kardiyovasküler bir risk faktörü olan diabetes mellitus, diabetli kadınlarda olması gereken avantajı ortadan kaldırmaktadır (56,57,58).

Glikoz tolerans bozukluğu gösterenlerde ve şişmanların çoğunda görülen, tip 2 diabetesin de en önemli öğelerinden biri olan insülin direnci ateroskleroz gelişimine ve aterosklerotik vasküler hastalıkların ortaya çıkışına neden olur. Bunu en belirgin sebebi hiperinsülinemidir.

Hiperinsülinemi yani plazma immünoreaktif insülin (IRI) düzeyi yüksekliğinin, hem şişmanlık, glukoz intoleransı ve hiperlipidemi gibi öteki risk faktörlerine sıklıkla eşlik ettiği, hem de kendi başına bir risk faktörü olduğunu gösteren veriler gittikçe artmaktadır. Ailesel dislipidemik hipertansiyon bulunan hastalarda da hiperinsülinemi görülmektedir ve bunu dislipidemi ile hipertansiyon arasındaki fizyopatolojik bağı oluşturduğu ileri sürülebilir. Buna örnek Reavenin metabolik sendromu veya diğer adı ile gösterilebilir.

Burada en sık karşılaşılan anormallikler, şişmanlarda da görülen hipertriglesridemi ile HDL kolestrolü düşüklüğüdür. Her iki durumda da, insülin direncini yansıtan bir plazma immünoreaktif insülin (IRI) düzeyi yüksekliği söz konusudur ve hipertrigliseridemini nedeni olasılıkla bu yüksekliktir (56). Buna karşılık, HDL kolestrolü düşüklüğünün nedeni daha az anlaşılabilmiştir, çünkü hiperglisemi ve trigliseridemini tersine bu durum, insülin tedavisine her zaman cevap vermemektedir.

Diyabetlilerde, arterlerdeki büyük damar hastalığının yanı sıra, katarakt ve retinopati gibi göz hastalıklarının oranları da yüksektir. Framingham çalışmasının bildirilerinde, orta yaşlı diyabetlilerde retinopati ve kardiyovasküler hastalığın birlikte bulunma oranının yüksek olduğu gösterilmiştir ve insidans verileri, diyabetlilerdeki lens opaklaşmalarıyla aterosklerotik kalp hastalığı oranının iki katına yükselmesi arasında ilişki bulunduğunu düşündürmektedir (57,58,59,60).

Orta ve büyük arterleri tutan diabetik arteriosklerozis obliterans yanında, diabetik hastalarda ikinci bir tip arter hastalığı daha görülür ki, bu hastalık diabete hastır, orta ve küçük arterleri tutar, endotel hücrelerinde proliferasyonla seyreden, tıkaçıcı bir arterittir. Diabetik angiopati demekle bu anlaşılır. Küçük arterleri tuttuğu için, çok lokal gangrenlere yol açabilir. Örneğin bacak arterleri pulzasyonu, dorsalis pedisler kadar normal alınmasına rağmen, ayak parmaklarından birinde gangren görülebilir. Bu gangrenler, infekte yaş ülserasyonlarla birlikte giden, yaş gangrenlerdir. İntermittant topallama, ekstremitelerde uyuşma, iğnelenme, soğukluk gibi arteryel şikayetleri olanlarda, diabet daima hatırlanmalıdır (56,60,11).

Büyük ve orta çaplı arterlerin intimasını tutarak, lumeni daraltan makrovasküler hastalığa ateroskleroz adını veriyoruz. Ateroskleroz, diabete özel bir komplikasyon değildir. Orta çaplı arterler olarak küçük arterler ve arteriollerini tutar. Hipertansiyonlu hastalarda daha sık ve geniş kapsamlı görülen ateroskleroz, normal tansiyonlu diabetiklerde de rastlanan bir lezyondur.

Media kalsifikasyonu (Medial calcification, moenckeberg sclerosis) büyükçe arterleri tutar. Alt ekstremitelerin radyolojik tetkiki yapılırken kalsifiye femoral arter dikkat çekebilir. Pelvis grafisinde de kalsifiye olmuş ilyak arterler aynı şekilde, tanıda dikkat çekici olurlar. Hiperglisemi, hiperkolestrolemi, hipergliseridemi gibi bilinen risk faktörleri aterosklerozun sıklığını ve derecesini arttırırlar (56,12). Ateroskleroz, multi faktöryel bir hastalıktır. Serebrovasküler akut olaylar (tromboz veya hemoraji) hipertansiyon ile birlikte olan aterosklerozda daha sık görülür. Tütün kullanma ise, daha çok alt ekstremitelerde kesikli topallama (claudicatio intermittens) ile ortaya çıkan tıkaçıcı endarteritlere yol açar. Özellikle tip 2 diabetikler obezite ve hiperlipidemi, hipertrigliseridemi ateroskleroz gelişimini uyarıcı en önemli faktörlerdir. Diabetik mikroangiopatinin gelişimi ile ateroskleroz gelişimi benzer şekilde gelişir. Diabet hızlandırıcı ve tetikleyici etkide bulunur.

Tip 2 diabette oldukça sık görülen arteryel hipertansiyon ve arter dallanmalarında hızlı kan akımının yarattığı fiziksel travma aterojen gelişmeyi başlatan etkenlerdendir.

Hipoksi, daha çok sigara içenlerde “tütün ateromu” olarak adlandırılan arteryel lezyonlara yol açar. Diabet ise, hiperozmolarite veya hemoglobinin glikozlanmasından sonra gelerek ikinci sırada yer alır.

Hiperlipidemilerde artan kolesterol arter intimasında birikerek patojen bir rol oynar. Öte yandan koruyucu etkisi olduğu bilinen yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolün azalması ve lipoproteinlerin glikozlanması damar lezyonlarını başlatıcı etki gösterirler. Trigliseridlerin patojen etkileri ise henüz kesinlik kazanmamıştır.

Diabette, trombositlerin yapışma ve kümelenme yetenekleri, pro-agregan prostaglandin ve Tromboksan A2 düzeylerinde yükselme sonucu artmıştır. Buna karşın arter endoteli, bir antigregan prostaglandin olan prostasklini daha az salgılamaya başlar. Bu farklı anomaliler, antigregan ve pro-agregan faktörleri arasındaki dengeyi agregasyon lehine bozarak trombositlerin sub-endotelyumda kümelenmelerine yol açarlar. Diabette fazla üretilen Willebrand faktörü (pıhtılaşma faktörü VII'nin fraksiyonlarından biri), trombositlerin burada toplanmasına yardım eder ve böylece damar lezyonları başlamış olur (56,58,64,65).

Tablo2:Diabetes mellitusun mikro ve makroanjiyopatik süregen komplikasyonlar (3)

Göz	1-Diabetik retinopati (vazoproliferativ veya makulpatik) 2-Vitreus kanaması 3-Rubeozis iritis 4-Glokom 5-Katarakt 6-Oküler kas felci
Böbrek	1-İnterkapiler glomeruloskleroz (Kimmelstiel Wilson) 2-Kr. Böbrek yetersizliği 3-Renal papiller nekroz 4-Kr. Pyelonefritis 5-Renovasküler hastalıklar ve hipertansiyon
Periferik sinir ve MSS	1-Somatik diabet nöropati 2-Otonom diabet nöropatisi 3-Diabetik inmeler
Kardiyovasküler sistem hastalığı	1-İskemik kalp hastalığı 2-Diabetik kardiomyopati 3-Diabetik periferik arter hastalığı 4-Diabetik arterial organ beslenme bozukluğu
Deri ve bağ dokusu	1-Necrobiosis lipoidica diabetorum 2-Xanthoma diabetorum 3-Granuloma annulare 4-Frunkuloz 5-Mikotik enfeksiyonlar
Gebelik	1-İri bebek gelişimi insidensinde artış 2-Kongenital defekt (bebekte) 3-Gebelikte miad gecikmesi 4-Neonetal hipoglisemi 5-Neonetal ölüm değerlerinde artış

DIABETES MELLİTUSUN ATEROGENEZDEKİ ETKİSİ

Diabetiklerde aterosklerozun bariz bir şekilde hızlı oluşumunun sebebi bilinmemektedir. Bununla beraber hem IDDM hem de NIDDM hızlı ve erken ateroskleroz ile karakterize olup, bu iki farklı hastalıkta ortak patojenik mekanizmaların olduğunu düşündürmektedir. IDDM ve NIDDM için ortak özellikler, çeşitli kardiyovasküler risk faktörlerinin artışı ve uzamış hiperglisemi olup, bunları aterojenik işlevle ilgili olabilecek uzun ömürlü proteinlerin nonenzimatik glikasyonuna sebep olabilir. Belirtildiği gibi, diabette görülen ateroskleroz artışı, kısmen, dislipidemi, hipertansiyon santral şişmanlık gibi iyi bilinen kardiyovasküler risk faktörlerinin artışına bağlı olabilir. Bununla beraber önce de tartışıldığı gibi, geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri, diabetteki kardiyovasküler hastalığın aşırı bir şekilde artmasını açıklayamamaktadır. Ve bunları ele alarak diabete özel mekanizmaları akla getirmektedir. Bu mekanizmalar muhtemelen arter duvarında işler ve kolay gösterilemez. Uzun süren hiperglisemi hem IDDM hem de NIDDM için karakteristik olduğundan, aterogenez ile ilgili mekanizmalardan proteinlerin nonenzimatik olarak aşırı glikasyonu ve ileri glikasyon son ürünlerinin oluşumunun irdelenmesi gerekir. Yine aterosklerozlarla ilgili mekanizmalardan artan lipid peroksidasyonu ile ilgili olanı, diabetik insan ve hayvanlarda diabetik olmayanlara göre lipid peroksidasyonu çok daha fazla gerçekleştiğinden serbest radikal saldırısı diğer bir açıklama olabilir. Lipoprotein yapı ve fonksiyonunda diabete bağlı diğer ufak değişiklikler de, lipoproteinleri daha aterojenik hale getirebilir. Böylece diabete has artmış kardiyovasküler riske katkıda bulunur (58,66,67).

DIABETİK MAKROANJİYOPATİDE RİSK FAKTÖRLERİ

Genellikle genel populasyonun koroner kalb hastalığı (KKH) için bilinen major risk faktörlerinin sıklığı diabette artar. Diabetiklerde koroner kalp hastalığı için özel önemi olan major risk faktörleri,

1-Lipoprotein konsantrasyon ve kompozisyonunda değişiklikler (dislipidemi)

2-Hiperinsülinemi

3-Hipertansiyon

4-Bazılarında genetik komponentin saptandığı, santral şişmanlıktır (58,59).

1-DİSLİPİDEMİ VE DİABETİK MAKROANJİYOPATİ

Diabetiklerdeki dislipidemi düşük seviyelerde yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein yapısında değişiklikler (trigliseridden zengin küçük yoğun LDL partikülleri) ve apolipoprotein (apo) B ve E'de artış gözlenir. Bütün lipoprotein sınıflarında glikasyon ve oksidasyon potansiyelinde artış olur ve lipid yapılarındaki değişiklikler katmerlenir. Bu değişiklikler hem IDDM hem de NIDDM'de meydana gelebilir ve kötü metabolik kontrol ile aşırı derecede artarken, bunlardan geriye dönüş kısıtlı derecede olabilir (68). Çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (VLDL-K) ve şilomikronların kanda artışı, hipertrigliseridemi göstergesi olup hem tip 1 hem de tip 2 diabetes mellitusta sıklıkla görülür.

a)Diabette trigliserid ve VLDL-kolesterol ateroskleroz ilişkisi

Trigliserid seviyelerindeki daha ileri bir düzelme, yakın ve dikkatli bir glisemik kontrol ile sağlanabilir. Son çalışmalarda, diabetik hastalardaki trigliserideminin, şilomikron artıklarındaki artış ve VLDL kolesterol partiküllerinin büyüklük dağılımının daha küçük ve yoğun partiküllere doğru bir kayma ile birlikte olduğu gösterilmiştir. Hipertrigliserideminin diabetik kişiler için aterosklerozu hazırlayıcı sebep olmasının nedeni bilinmemektedir. Bunun küçük VLDL-K partikülleri ile ilgisi olabilir. Bu partiküllerin küçük ve yoğun olduğu ailevi kombine hipertrigliseridemide hızlı bir ateroskleroz görülmesi bu sanıyı desteklemektedir. Trigliseridden zengin lipoproteinler arter duvarı hücreleri ve ekstrasellüler matriks ile buluşması hangi yolla ateromu oluşturmaktadır sorusuna halen cevap verilmiş değildir. Bir düşünceye göre VLDL-K, LDL-K makrofajlar tarafından alınıp lezyona uğramış damara taşınır ve orada yağlı matriks oluşur. Bunun devamı aterom plağıdır. Plazma kolesterol seviyelerinin aterosklerotik kalp hastalığı üzerine etkileri, diabetik olan ve olmayan bireylerde aynıdır. Bununla beraber diabetlilerdeki total kolesterol artışı, artmış VLDL-Kolesterol sentezi ve LDL-kolesterole dönüşümü sebebi ile LDL-kolesterolünde artışla sonuçlandığından, diabetlilerde total kolesterolün, aterosklerotik riski diabetik olmayanlara göre fazladır dememiz doğru olacaktır.

b)Diabetiklerde LDL-kolesterol artışı ve ateroskleroz

Tip 2 diabette VLDL-K'nin LDL-K'ye dönüşümünün artışı arter duvarına lipidden zengin madde birikiminin önemli bir nedeni olabilir. Diabetiklerin deri fibroblastlarında bulunan LDL-K reseptörlerinde bozukluk bulunmamasına rağmen, normallerin fibroblastları ile diabetiklerden elde edilen LDL-K'lerin karşılaştırılması halinde bu LDL'lerin alımı ve ayrışımında belirgin bozukluk görülmektedir. LDL-K katabolizması azalmıştır. Diğer taraftan diabetiklerdeki diet değişiklikleri total kolesterol düzeylerini değiştirmeksizin orta dansitedeki lipoproteinlerin birbirine dönüşümünde bozukluk yapabilir. Ayrıca in vitro çalışmalarda LDL-K'nin bizzat kendisinin kimyasal değişmelerin (asetilasyon,

oksidasyon, glikasyon) gibi LDL-K'nin reseptör dışı bir yolla arter duvarına oturmasını artırdığı gözlemlenmiştir. In vitro, LDL-K'nin nonenzimatik glikozilasyonunun gösterilmesiyle özellikle diabetiklerde benzer bir mekanizmanın sözkonusu olabileceği düşünülmüştür. Diabetiklerde görülen bozulmuş lipoprotein bileşiminin de ateroskleroz gelişiminde rolü olabilir (57,58,69).

c)Diabetiklerde HDL-Kolesterol ve ateroskleroza eğilim

LDL-kolesterol seviyesinin diabetik bireylerde ateroskleozu artırdığı koroner kalb hastalığı, serebral inme, periferik arter hastalığının diabetiklerde, diabetik olmayan bireylerde daha fazla olduğu bilinmektedir. Buna karşı çeşitli çalışmalarda, HDL-Kolesterol seviyelerdeki düşmelerin, diabetli hastalardaki ateroskleroza eğilimi, diabetik olmayanlara göre daha fazla artırdığı tespit edilmiştir (70,71).

İnsüline bağlı olmayan tip 2 diabetiklerde HDL kolesterol daha düşük, insüline bağımlı olanlarda her iki cinste normal, total kolesterol ise her iki grupta normaldir. Bu gözlemler HDL kolesterol ile yağlanma trigliserit düzeyi arasındaki bilinen ters ve Lipoprotein Lipaz (LPL) arasındaki pozitif ilişkiyi açıklar. Tip 2 diabetikler ister yalnız diyet, ister diyet+oral antidiabetik tedavisinde olsun hipertrigliseridemi ve şişmalığa daha yatkındırlar. İlginç olanı insüline bağımlı olanlarda yapılan prospektif çalışmalarda birkaç ay öglisemide tutulan hastalarda HDL kolesterolün yükseldiğinin gösterilmesidir. Serum HDL kolesterol ile yaş arasında ilişki bulunmamıştır. Erkeklerde serum trigliserit düzeyi ile şişmanlık arasında ilişki varken kadında gösterilememiştir. Her iki cinste HD-KL ve trigliserit arasındaki ters ilgi diğer çalışmalarda gösterilmiştir. Ağır hipertrigliseridemi olan diabetiklerde düşük HDL-K düzeyi vardır. Bunlar daha çok yaşlı ve obez kişilerdir. İnsüline bağımlı olmayan tip 2 diabetiklerde hipertrigliseridemi ve bundan bağımsız olarak düşük HDL-K düzeyleri bulunur. Bunlar daha çok kontrolsüz diabetiklerdir. Tip 2 diabetin tanısından önce uzunca bir zaman geçmiş olabilir. Bu sırada ciddi HDL-K düşüklükleri bulunur. İskemik kalp hastalığı ile HDL kolesterol arasında tersine bir ilişki var olup HDL'nin koruyucu etkisi gösterilmiştir.

2-DİABETİK MAKROANJİOPATİ VE HİPERTANSİYON

Hipertansiyon aterosklerotik risk faktörüdür. Damar içi basınç oluşturması ile oluşturduğu turbulans (akım sürtünme değeri) ile intimada lezyon oluşturma ve yüksek basınçla lipoproteinlerin subintima tabakasına sızmasına yol açmakla aterosklerotik plak oluşmasının tetiğini çeker. Ayrıca hipertansiyon karşı (artmış damar içi basınç) intima tabakasında hiperplazi ve fibroblast artışı damar sertliğini uyarıcı bir diğer faktördür. Hipertansiyonun diabetes mellitusa neden olma veya manifest duruma getirme konusunda belirgin bir kanıt yoktur. Buna

karşılık diabetes mellitusun hipertansiyon oluşturuıcı risk faktörlerinden biri olduğu bilinmektedir.

Arteryal hipertansiyon, diabetlilerin yaklaşık %30'unda mevcuttur. Tip 2 diabet tek başına olarak ele alındığında bu oran daha da yüksek bulunur. Arteryal hipertansiyonun, diabetik anjiopati gelişimi üzerine oldukça tehlikeli bir etkisi olduğu bilinmektedir. Ayrıca ateroskleroz yoluyla morbidite ve ölüm oranını yükseltir. Hipertansiyonun bu etkisi, Framingham'da yürütölen geniş kapsamlı araştırmalar sonucunda da gösterilmiştir. Hipertansiyon endotel hücrelerde lezyonlara yol açarak diabetik makroanjiyopatiyi başlatıcı etki gösterir. Ayrıca retinopati ve nefropatide diabetik mikroanjiyopati lezyonlarının ilerlemesine neden olur. Tüm bu zararlı etkilerinden dolayı hipertansiyon, diabetlide ortadan kaldırılması gereken önemli bir faktördür.

Tablo 4: Mikrovasküler ve makrovasküler diabetes mellitus komplikasyonlarının oluşum yolları

A. Hücresel mekanizmalar

1-Arteriyel endotelyal zedelenme (sorbitol birikimi, hipoksi, hipertansiyon, immun kompleks oturması)

2-Hücre saldırısı (monosit, makrofaj saldırısı, düz kas zedelenmesi)

B-Hemostatik mekanizmalar

1-Trombosit fonksiyon bozukluğu (Agregasyon artışı tromboxan yapısında artış, büyüme faktörü artışı)

2-Pıhtılaşma faktör değışiklikleri (Artmış fibrinojen, faktör VII, faktör VIII artışı, fibrinoliziste azalma)

3-Hücre bozulması (Eritrosit rijiditesinde artış).

C-Lipoprotein anormallikleri

1-Hipertrigliseridemi (artmış VLDL, artmış remnan partikül, düşmüş lipoprotein lipaz aktivasyonu, düşmüş HDL değeri)

2-Hiperkolesteronemi (yükselmiş LDL değeri)

3-Apolipoprotein anormalliği (apolipoprotein B 100 artması, lipoproteinlerin glikozile olup reseptörlerince tanınması)

D-Diğer mekanizmalar

1-Kronik diabetik böbrek hastalığı (artmış VLDL, LDL lipoprotein değeri, düşmüş HDL lipoprotein değeri, hipertansiyon, toksik madde birikimi).

2-Arteriyal duvarda proteoglikanların artışı, patolojik glikozillenme

3-İnsüline bağımlı lipogenez, esterifikasyon artışı

4-İntra mural koroner vasküler hastalık

Tablo 5: Diabetik makroanjiyopati ve kardiovasküler hastalıklarda patojenik faktörler

A-Yaşantı ve alışkanlıklar

1-Diet: Aşırı kalori alımı şişmanlık, aşırı yağ tüketimi gıdada artmış sature olmayan ve azalmış sature olan yağ değeri. Aşırı tuz alma alışkanlığı

2-İlaçlar: Tütün (nikotin, karbonmonoksit ve diğer) Aşırı alkol kullanımı

3-Yaşantı: Yetersiz fizik egzersiz, hareketsizlik

4-Psikososyal durum: Yaşantı boyu asabi mizaç, sürekli stress masa başı ve problemlı yaşantı (A tipi kişilik)

B-Genetik faktörler

1-Ebeveynlerden alınmış özellikler: Hipertansiyon, hiperlipidemi, hiperürisemi, uygun olmayan psikososyal algılanım. Hipo ve hipertiroidi (ailede sık kalp damar hastalıkları görülmesi).

2-Etnik veya şahsi özellikler (kapalı toplumlar, ırk, renk)

3-Diabetin aterosklerotik özelliklerin muhtemel genetik iletişimi

C-Diabetik faktörler

1-Diabetik kontrolün seviyesi (glisemi, lipidemi)

2-Diabetik arter duvarına sekonder etkisi (damar doku metabolizması değişikliği, kan akım hızı değişmesi)

3-Hiperinsülinemi (Sendrom X)

4-Kadınlardaki ateroskleroza olan direncin ortadan kalkması (Menapoz sendromu)

5-Diabetik anjiopati

6-Diabetik nefropati (Hipertansiyon, hiperlipidemi)

7-Damarlarda immün kompleks hasarları, glikozillenme.

Tablo 6: İnsülinin vasküler yapı üzerine aterojen etkisi

1-Vasküler tonusa etkisi

-İnsülin infüzyonu kan adrenalin ve noradrenalin seviyesini artırır.

-Hastalarda nörojenik transmitterler olan adrenalin, noradrenalin artışı ile sempatik aktivasyon gelişir (artmış kontrinsüliner etkisi).

-Splantik alan ve böbrek vazospazmı sonucu, perifer ve kas arterlerinde vazodilatasyon olur (Normal bireylerde erken hipotansif etki).

-Damarların vazoaktif maddelere duyarlılığı artar (Artmış tubular reabsorbsiyon)

-Vazopressin pressor etkisi artar (artmış volemi)

2-İyon transportuna etkisi

-Na, K pompası aktivitesi artar

-İntrasellüler kalsiyum artar

-Na-adenozin trifosfataz etkisi artar

-Tubular atrial natriüretik faktör etkisi baskılanır (Hipervolemi).

3-Damar uyarılarına etkisi

- Pressör maddelerin etkisi azalır (İnsülinin vazodilatatör etkisi)
- Anjiotensin 2. etkisi azalır (Hipervolemik hiporeninematik hipertansiyon)
- Prostaglandin E2 artar, Presor hormon etkisi azalır, volemi artar.

4-Damar çeperine etkisi

- Artmış endotel aktivasyonu
- Büyüme hormonu artışı nedeni ile intima ve medial kalınlaşma
 - Artmış insülin benzeri büyüme hormonu (IGF-1) nedeni ile mitojenik etki, çoğalmış trombosit aktive edici faktör uyarısı, artmış endotelin ve interlökin (Böylece damar çeperi kalınlaşır, gecikmiş RAS etkisi ve ateroskleroz gelişir).

4-ŞİŞMANLIK VE DİABETİK MAKROANJİOPATİ

İnsülinin periferdeki etkisi hiperinsülinemi ve insülin direnci ile değişir. Şişmanlarda görülen android tip yağlanmanın hiperinsülinemiye uyaracağı bilinmektedir. Sürekli var olan hiperinsülinemi koruyucu bir mekanizma ile insülin direncine yol açar. Euglisemik klamp teknikleri ile yapılmış çalışmalarda özellikle kaslardaki glikoz ve insülin alınma ve harcanmasını, insüline karşı oluşan direncin derecesinin araştırma imkanı bulunmuştur. Normal ve obez insanlarda yapılan muhtelif çalışmalarda, obezlerde insülin kullanma oranında azalma ve insüline karşı oluşan direnç artışı gözlenmiştir. Bu olay yağ dokusunun artışı ile belirgin oranda anlam kazanır. Özellikle istirahat esnasında fazla anlamı olmayan bu durum kas işlevinin arttığı, glikoz ve serbest yağ asitlerinin yakılmasının arttığı efor esnasında artmaktadır. Bunun nedeni şişmanlarda artmış yağ dokusu nedeni ile artmış serbest yağ asidinin varlığı, yağ asitlerinin yakılmasındaki eksikliğin insülin direncine yol açmasıdır (72). Ayrıca artmış serbest yağ asidi karaciğer klirensi nedeni ile artmış karaciğer insülin direnci, hiperinsülinemiye yol açan diğer bir mekanizmadır. İnsüline bağımlı organlarda glukozun ekstrasellüler ortamdan alınması Glut 4-HK II çifti tarafından gerçekleşir (fosforilasyon). Bu çiftin birisinde veya her ikisinde birden gelişecek anormallik insüline cevabın azalmasına neden olur. Yapılan deneysel çalışmalar, şişmanlarda hastalarda, NIDDM olsun olmasın, iskelet kası glukoz transportunda belirgin bir direncin bulunduğunu göstermektedir (73).

Birçok çalışmada görüldüğü gibi şişmalarda dolaşan serbest yağ asidi artar. Artan serbest yağ asidinin bir bölümü endojen kaynaklı iken büyük bir bölümü ince barsaktan emilen ve duktus torasikus yolu ile dolaşıma katılan yağlardan oluşur. Artmış serbest yağ asidi nedeni ile periferik insülin direnci ve insülin kan miktarında artış (hiperinsülinemi) meydana gelirken, fazla miktardaki yağ asidinin yağ dokusuna depolanması da şişmanlığı arttıracaktır

(Gıdalardan lipidlerin alınımının kısıtlanmasının önemi). Özellikle abdominal tipte, yağlanmanın (Erkek tipi yağlanma) önemlidir. Özellikle karın içi ve mezenter alandaki yağlanmada artışla birlikte, dolaşımdaki serbest yağ asitleri miktarı arasında doğru bir oran mevcuttur. Bunun nedeni ise dolaşan kan, karın yağ dokusu arasındaki serbest yağ asidi alışverişinin diğer dokulara göre daha fazla oluşudur. Bu nedenle kadınlardaki kalça tipi yağlanma erkek tipi yağlanmaya göre daha az oranda ve sıklıkta serbest yağ asidini kana vereceğinden, kadınlar erkeklere göre daha az ateroskleroz tehlikesi altındadırlar.

III-MATERYAL VE METOD

Çalışmaya 1991 ile 2004 yılları arasında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diyabet Polikliniğine kontrole gelen 2211 hasta alınmıştır. Hastaların diyabet açısından aile anamnezleri, sigara anamnezleri, hipertansiyon anamnezleri alınmıştır. Vücut kitle indeksleri hesaplandı (kg/m^2).

Açlık kan glukozu, diyabet yaşı, ilk ve son kilo, ilk HbA1c, son HbA1c, ortalama trigliserid ve kolesterol değerleri ve hastaların ortalama kontrole gelme süreleri hesaplandı.

Diyabetin komplikasyonları araştırıldı. Periferik arter hastalığı, CVA, iskemik kalp hastalığı, som dönem böbrek yetmezliği (düzenli diyaliz programına giren KBY hastaları) ve mortaliteleri araştırıldı.

CVA geçiren hastalar nöroloji klinikleri tarafından tomografik bulgular ile CVA tanısı konulmuş nöroloji kliniği tarafından tedaviye başlanmış hastalar dahil edilmiştir.

İskemik kalp hastalığı; EKG, eforlu EKG, talyum sintigrafi, anjiyografi yöntemleri ile iskemik kalp hastalığı tanısı almış ve by-pass operasyonu geçirmiş hastalar dahil edilmiştir.

Diyabetik hastalarda kardiyovasküler mortalite ve morbiliteye etkili olan faktörler değerlendirildi.

İstatistik yöntemler, sayısal veriler, ortalama $-/+$ standart sapma, sıklıklar yüzde olarak değerlendirildi. Ortalama $-/+$ standart sapmalar student t testi ile, sıklıklar kıkare testi ile değerlendirildi. Multifaktöryel bulgular logistik regresyon ile değerlendirildi. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

IV-BULGULAR

Çalışmaya alınan 2211 hastanın 1952'si Tip 2 DM, 206'sı Tip 1 DM, 4'ü slowlyly program Tip 1 DM, 3'ü sekonder DM, 21'i Gestasyonel DM, 25'i de erken Tip 2 DM olarak gruplandırıldı.

2211 hastanın 1207'sinde (%54,6) birinci derece yakınlarında DM olduğu, 1004'ünde ise birinci derece yakınlarında DM olmadığı görüldü. Sigara anamnezleri sorgulandı. 525 hastada (%23,7) halen veya son 10 yıl içerisinde sigara kullandıkları 1686 hastada ise (%76,3) son 10 yıl içerisinde sigara içmedikleri saptandı. Hastaların 1041'inde (%47,1) hipertansiyon öyküsü yokken 1170'inde (%52,9) hipertansiyon öyküsü vardı.

Hastaların 34'ünde (%1,5) periferik arter hastalığı 7'sinde (%0,3) CVA, 594'ünde (26,9) iskemik kalp hastalığı, 43'ünde (%1,9) ölüm, 56'sında (%2,5) son dönem böbrek yetmezliği, 4'ünde (%0,01) CVA+İskemik kalp hastalığı, 1'inde KBY+İskemik kalp hastalığı, 1'inde İskemik kalp hastalığı+CVA, 1154'ünde ise (%52,2) özellik saptanmadı. 291 hastaya (%13,2) ulaşılamadı.

Cinsiyet ayrımında 835'i (%37,8) erkek, 1376'sı (%62,2) kadın olduğu tespit edildi.

206 Tip 1 DM hastasının 114'ü (%55,3) kadın, 92'si (%44,7) erkek, 115'inde (%55,8) aile diyabet öyküsü yok iken 91'inde (%44,2) aile diyabet öyküsü mevcuttu. Aynı hasta grubunun 152'si (%73,8) sigara kullanmazken 54'ü (%26,2) sigara kullanıyordu. 103 hastada (%50) hipertansiyon saptanırken 103'ünde (%50) hipertansiyon yoktu.

Kardiyovasküler mortalite ve morbilite açısından değerlendirilen hasta grubunda 107'sinde (%51,9) özellik saptanmadı, 3'ünde (%1,5) periferik arter hastalığı, 59'unda (%28,6) iskemik kalp hastalığı, 2'sinde (%1) ölüm, 5'inde (%2,4) KBY saptanırken 30 hastaya (%14,6) ulaşılamadı.

Tip 2 DM hasta grubunda ise 1952 hastadan 733'ü (%37,6) erkek, 1219'u (%62,4) kadındı. Aynı hasta grubunda 877'sinde (%44,9) ailede diyabet öyküsü yok iken 1075'inde (%55,1) ailede DM öyküsü vardı. Hastaların 1492'si (%76,4) sigara kullanmaz iken 460'ı (%23,6) sigara kullanıyordu. 923 hastada (%47,3) hipertansiyon yok iken 1029'unda (%52,7) hipertansiyon mevcuttu.

Kardiyovasküler mortalite ve morbidite değerlendirmesi yapılan grupta 1020 hastada (%52,3) özellik saptanmadı, 30'unda (%1,5) periferik arter hastalığı, 4'ünde (%0,3) periferik arter hastalığı+iskemik kalp hastalığı, 7'sinde (%0,4) CVA, 1'inde (%0,1) CVA+iskemik kalp hastalığı, 25'inde (%1,3) iskemik kalp hastalığı+KBY, 49'unda (%2,5) KBY, 41'inde (%2,1) ölüm, 250'sine (%12,8) ise ulaşılamadı.

Çalışmada hastaların diyabet tanısı konulduktan sonra ne kadar süre içerisinde polikliniğimize başvurular ile gelişen kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi araştırdık. Buna göre

DM tanısı aldıktan sonra ilk 0-1 yıl içerisinde başvuran 598 hastada 332'sinde (%55,5) özellik saptanmazken 266'sında kardiyovasküler morbilite ve morbidite olayına rastlanmıştır.

DM tanısı aldıktan sonra 2-5 yıl içerisinde başvuran 543 hastada 296'sında (%54,5) özellik saptanmazken 247'sinde (%45,5) kardiyovasküler morbilite ve morbidite olayına rastlanmıştır.

DM tanısı aldıktan sonra 5 yıl sonra başvuran 1070 hastanın 526'sında (%49,2), 544'ünde (%50,8) kardiyovasküler morbilite ve morbidite olayına rastlanmıştır.

Bu üç grubun birbirleriyle karşılaştırılması sonucu DM tanısı aldıktan sonra ilk 2 yıl içerisinde başvuran hastalarda tanı aldıktan 5 yıl sonra başvuran hastalara oranla kardiyovasküler mortalite ve morbidite anlamlı derecede azalmaktaydı ($p<0.008$).

Hastaların aile anamnezleri ile kardiyovasküler morbilite ve morbidite oranlarını karşılaştırdık.

Ailede diyabet öyküsü olmayan 1004 hastanın 519'unda (%51,7) kardiyovasküler morbilite ve morbidite görülmez iken 485'inde (%48,3) kardiyovasküler morbilite ve morbidite olayına rastlanmıştır. Aile anamnezi (+) olan 1207 hastadan 635'inde (%52,6) kardiyovasküler morbilite ve morbidite gelişmez iken 1057'sinde (%47,8) kardiyovasküler morbilite ve morbidite görülmüştür. Bu iki hasta grubu karşılaştırıldığında $p<0,668$ olarak bulundu.

Hastaların sigara anamnezleri ile kardiyovasküler morbilite ve morbidite oranlarını karşılaştırdık.

Sigara kullanmayan 1686 hastanın 95'inde (%54,3) kardiyovasküler morbilite ve morbidite görülmez iken 771'ine (%45,7) kardiyovasküler morbilite ve morbidite gelişmiştir.

Sigara kullanan 525 hastadan 239'unda (%45,5) kardiyovasküler morbilite ve morbidite görülmez iken 286'sında (%54,5) kardiyovasküler morbilite ve morbidite gelişmiştir. Bu iki hasta grubu karşılaştırıldığında sigara içmeyenlerde kardiyovasküler morbilite ve morbidite oranı oldukça düşük bulunmuştur ($p<0,001$).

Hastaların hipertansiyon anamnezleri ile kardiyovasküler morbilite ve morbidite oranlarını karşılaştırdık.

Hipertansiyonu olmayan 1041 hastanın 612'sinde (%58,8) kardiyovasküler morbilite ve morbidite gelişmez iken 429'unda (%41,2) kardiyovasküler morbilite ve morbidite görülmüştür. Hipertansiyonu olan 1170 hastanın 542'sinde (%46,3) kardiyovasküler morbilite ve morbidite gelişmez iken 628 hastada (%53,7) kardiyovasküler morbilite ve morbidite görülmüştür. İstatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.001$).

Son HbA1c düzeylerini 7'nin altında olan hastalar ile son HbA1c düzeyleri 7'nin üzerinde olanları karşılaştırdık. Son HbA1c düzeyi 7'nin altında olan 999 hedefi ulaşılmış hasta grubunda 522'sinde (%52,7) kardiyovasküler morbilite ve morbidite görülmez iken 469'unda (%47,3) kardiyovasküler morbilite ve morbidite gelişmiştir. 1220 hedef değere ulaşılamayan hasta grubunda ise 632 hastada (%51,8) kardiyovasküler morbilite ve morbidite gelişmezken 588'inde (%48,2) kardiyovasküler morbilite ve morbidite görülmüştür. Bu değerler karşılaştırıldığında istatistiksel ilişki bulunamamıştır ($p<0.684$).

Hedef trigsiserid değeri olarak; son trigliserid düzeylerinin 150mg/dl'nin altında olarak belirledik. Hedef değere ulaşılan 1293 hastadan 682'sinde (%52,7) kardiyovasküler morbilite ve morbidite görülmez iken 611'inde (%47,3) kardiyovasküler morbilite ve morbidite gelişmiştir. Hedefe ulaşılamayan 918 hastanın 472'sinde (%51,4) kardiyovasküler morbilite ve morbidite görülmezken 446'sında kardiyovasküler morbilite ve morbidite gelişmiştir. İki grubun karşılaştırılmasında istatistiksel değer $p<0,537$ olarak bulundu.

Hedef kolesterol değeri olarak son LDL düzeyini <100 mg/dl olarak belirledik. Hedefe ulaşılan 1175 hastanın 597'sinde (%50,8) kardiyovasküler morbilite ve morbidite gelişmezken 578'inde (%49,2) kardiyovasküler morbilite ve morbidite görülmüştür. Hedef değere ulaşılamayan 1039 hastanın 557'sinde (%53,8) kardiyovasküler morbilite ve morbidite görülmezken 479'unda (%46,2) kardiyovasküler morbilite ve morbidite gelişmiştir. İki grup karşılaştırıldığında istatistiksel değer $p<0.165$ olarak bulunmuştur.

Hastaların cinsiyetleri ile kardiyovasküler morbilite ve morbidite oranları arasındaki ilişkiyi araştırdık. 835 erkek hastanın 405'inde (%48,5) kardiyovasküler morbilite ve morbidite gelişmezken 430'unda (%51,5) kardiyovasküler morbilite ve morbidite görülmüştür. 1376 kişilik kadın hasta grubunda ise 749'unda (%54,4) kardiyovasküler morbilite ve morbidite gelişmezken 627'sinde (%45,6) kardiyovasküler morbilite ve morbidite görülmüştür. İstatistiksel olarak erkek cinsiyetinde kardiyovasküler morbilite ve morbidite anlamlı derecede fazla bulunmuştur ($p<0.05$).

V-TARTIŞMA

Çeşitli kaynaklardan elde edilen veriler, diyabetes mellitusun aterosklerozik hastalık ve özellikle koroner kalp hastalığı açısından yatkınlık oluşturan önemli bir faktör olduğunu göstermektedir. Diyabetiklerde, iki cinsiyette ve bütün yaşlarda kardiyovasküler hastalık insidansı daha yüksektir. Erkek cinsiyetin kardiyovasküler komplikasyon riski kadınlara oranla oldukça fazladır. Erkek cinsiyet risk faktörleri arasında yer almaktadır.

Çalışmamızda 2211 hastanın 835'i erkek (%37.8), 1376'sı (%62.2) kadındı. Kardiyovasküler mortalite ve morbidite açısından değerlendirilen gruplarda erkek cinsiyeti lehine anlamlı derecede fark bulundu. $p < 0.05$

1983 yılında başlayan Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması (DCCT), haziran 1993'te bitirildi ve 1993 yılı sonu itibari ile sonuçları yayınlanmaya başladı. DCCT sonucunda Tip1 DM hastalarında; yoğun insülin tedavisi ile normal aralıklara olabildiğince yakın kan glikoz değerine ulaşılabilmesinin diyabetik retinopati, nefropati ve nöropatinin ortaya çıkışını geciktirebildiği ve gelişiminin yavaşlatılabildiği ortaya konuldu (1). Bu konu ile ilgili bir diğer çalışma 1998 yılında sonuçlanan UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) Tip 2 DM için aynı sonuçları verdi.

Çalışmamızda hasta grupları 3'e ayrıldı. Bunlar; DM tanısı aldıktan ilk bir yıl içerisinde polikliniğimize başvuran hastalar, 2-5 yıl içerisinde polikliniğimize başvuran hastalar ve 5 yıl sonrasında polikliniğimize başvuran hastalardı. Çalışma sonucunda tanı aldıktan 5 yıl sonra polikliniğimize başvuran hastalar ile kardiyovasküler mortalite ve morbidite arasında ilişki bulundu. $P < 0.008$

Çalışmamızda hastaları son HbA1c düzeylerine göre gruplandırdık. Hedef HbA1c düzeyi olarak 7'nin altını kabul ettik. Gruplar; hedef HbA1c düzeyine ulaşılan hastalar ve ulaşılmayan hastalar olarak adlandırıldı. Hedef değere ulaşılmış 999 hastadan 522'sinde (%52.7) komplikasyon görülmezken 469'unda (%47.3) komplikasyon gelişmiştir. Hedef değere ulaşılmayan 1220 hastanın 632'sinde (%51.8) komplikasyon gelişmezken 588'inde (%48.2) komplikasyon görülmüştür. Hedef değer üzerindeki HbA1c düzeyi ile kardiyovasküler mortalite ve morbidite arasında ilişki saptanmadı. $P < 0.684$. Çalışmaya katılan hasta grubunda son HbA1c düzeyine ulaşılan hasta grubuna bakıldığında hastalarda, komplikasyon gelişmiş hastalarda daha fazla hedef HbA1c düzeyine ulaşıldığı görüldü. Bu hasta grupları Diyabetes Mellitusun önemini yaşam kaliteleri bozulunca ve komplikasyonları ortaya çıkınca anlayan ve tedbiri geç alan hastalar oluşturmaktaydı.

Obezite; insülin ilişkili glikoz kullanımında periferik direnç gelişmesinde ve glikoza Beta hücre duyarlılığını azaltmada etkindir. Kompansatuar

hiperinsülinemi obez hastalarda membran insülin reseptörünün ekspresyonunda azalmaya neden olur (74).

Vücut yağının artması ile diyabet gelişme riskinin de arttığını gösteren çok sayıda çalışma vardır. ABD’de yalnızca erkek olguları içeren bir çalışmada vücut kitle endeksi $<23 \text{ kg/m}^2$ olanlara oranla, vücut kitle endeksiyle 25-26.9 kg/m^2 olanlara 2.2, vücut kitle endeksi $>35 \text{ kg/m}^2$ olanlara ise 42.1 kat daha fazla diyabet gelişme riskinin olduğu saptanmıştır (75,76).

Çeşitli kaynaklardan elde edilen veriler, diyabetes mellitusun, aterosklerotik hastalık ve özellikle koroner kalp hastalığı açısından önemli bir faktör olduğu bildirilmiştir. Kan basıncı, sol ventrikül hipertrofisi, total kolesterol, trigliserid ve VLDL kolesterolu gibi öteki aterojenik risk faktörleri de diyabetiklerde, diyabetli olmayanlar göre daha yüksek bulunmuştur (77,78,79).

Çalışmamızda hipertansiyonu olmayan 1041 hastanın 429’unda (%41.2) kardiyovasküler mortalite ve morbidite gelişmezken hipertansiyonu olan 1170 hastanın 628’inde %53.7 kardiyovasküler mortalite ve morbidite görülmüştür. İstatistiksel olarak hipertansiyon ile kardiyovasküler mortalite ve morbidite arasında ilişki saptanmıştır. $P<0.001$

Yüksek tansiyon, kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile çok yakından ilişkilidir. Diyabet gibi yaygın bir faktör eklendiğinde hipertansiyon daha erken çıkmakta ve daha agresif gelişmektedir.

Sigara içimi hiperlipidemiye, aterosklerotik gelişimde hızlanmaya, vücut karbonmonoksit ve karbondioksit seviyesini arttırarak genel iskemiye ve pıhtılaşma faktörlerini uyararak multifaktöryel yol ile ateroskleroz gelişimine yol açar.

Üçyüzellibini aşkın orta yaşlı erkeğin 6 yıl süreyle izlendiği MRFIT çalışmasında kan basıncı arttıkça koroner arter hastalığı riskinin arttığı ve sigara içilmesinin de her bir kategoride bu riski 2-3 kat daha arttırdığı saptanmıştır (80).

Çalışmamızda sigara kullanmayan 1686 hastanın 771’inde (%45.7) kardiyovasküler mortalite ve morbidite görülürken bu oran sigara içen 525 hastanın 286’sında (%54.5)’dir. İstatistiksel olarak sigara ile kardiyovasküler mortalite ve morbidite ilişkisi saptandı. $P<0.001$

Hipertrigliseridemi, kısmen diyabetik kontrolün derecesine bağlı olup, tedavi edilmemiş diyabetin bir göstergesidir. Hipertrigliserideminin diyabetik kişiler için aterosklerozu hazırlayıcı sebep olmasının nedeni bilinmemektedir. Bunun sebebi küçük VLDL-K partikülleri olabilir. Bununla beraber diyabetiklerdeki total kolesterol artışı, artmış VLDL kolesteral sentezi ve LDL kolesterol dönüşüm sebebi ile LDL kolesterolündeki artışla sonuçlandığından, diyabetiklerde total kolesterolün aterosklerotik riski diyabetik olmayanlara göre fazladır dememiz doğru olacaktır.

IV-ÖZET

Diyabetes Mellituslu bireylerde makrovasküler lezyonların sıklığı oldukça yüksektir. Aslında diyabetik makrovasküler hastalık hızlanmış aterosklerozdur demek fazla abartılı olmayacaktır. Hızlanmış aterosklerozun en önemli klinik tabloları koroner yetersizlik, cerebral yetersizlik ve inme, periferik arterlerin tıkaçıcı sendromları şeklinde sıralanabilir. Diyabet hastalarında bu komplikasyonların riski, nondiyabetik hastalara oranla 2-4 kat daha yüksektir. Hipertansiyon, sigara kullanımı ve lipid anormallikleri, diyabetik ve nondiyabetik hastalardaki ateroskleroz riski üzerinde benzer rol oynamaktadır.

Çalışmaya aldığımız diyabet polikliniğimize kontrole gelen 2211 hastada; erkek cinsiyeti ile kardiyovasküler mortalite ve morbidite arasında ilişki saptandı. $P<0.05$

Aynı hasta grubunda sigara kullanımı ve hipertansiyon ile kardiyovasküler mortalite ve morbidite ilişkisi saptandı. ($p<0.05$; $p<0.001$)

Diyabet tanısı aldıktan en az 5 yıl sonra polikliniğimize başvuran hastalarda kardiyovasküler mortalite ve morbidite anlamlı derecede artmaktaydı. $P<0.008$

Hedef HbA1c düzeyi olarak 7mg/dl'nin altında olarak belirlediğimiz çalışmada hedef değere ulaşılamamış hasta grubu ile kardiyovasküler mortalite ve morbidite arasında ilişki saptanmadı. $P<0.684$

Bu çalışma bize gösterdi ki Diyabetes Mellitusta, risk faktörleri (erkek cinsiyet, sigara kullanımı, hipertansiyon) ve hastaların izlenme sıklığı kardiyovasküler mortalite ve morbiditeye anlamlı derecede etki etmekteydi.

The prevalence of macrovascular complications is significantly high in patients with diabetes mellitus. Indeed it will be convenient to say that accelerated atherosclerosis is another name for diabetic macrovascular disease. The main clinic presentations of accelerated atherosclerosis are coronary insufficiency, cerebrovascular insufficiency, stroke and peripheral arterial diseases. Risk of these complications is 2-fold higher in diabetic patients compared to nondiabetics. Hypertension, smoking and lipid abnormalities play similar role on risk of atherosclerosis in diabetic and nondiabetic individuals.

There was a significant relationship between male gender and risk of cardiovascular mortality and morbidity in 2211 outpatients included in our study ($p < 0.05$).

There was also a significant relationship between smoking and hypertension and cardiovascular mortality and morbidity ($p < 0.05$; $p < 0.001$ respectively).

The prevalence of cardiovascular complications significantly increased in patients presenting at our diabetes outpatient clinic at least 5 years after the onset of disease ($p < 0.008$).

Target level of $A1_c$ was ≤ 7 mg/dl. Evaluating the patients at the point of last $A1_c$ levels revealed that higher levels of $A1_c$ did not increase the prevalence of cardiovascular complications ($p < 0.684$).

This study indicate that; the risk factors in diabetes mellitus (male gender, smoking, hypertension) and the frequency of the patients control influence the cardiovascular mortality and morbidity.

VII. KAYNAKLAR

1. Yılmaz C, Yılmaz T. İmamaoglu S. Yılmaz C, Yılmaz T, İmamoglu Ş.(Ed.) Önsöz. Diabetes mellitus 2000. Gri tasarım. s: 9. 2000.
2. Exton Wg, Rose AT: The one-hour two-dose dextroze tolerance test. Am J Clin Pathol 4:381;1934.
3. Report Of The Committe On Statistics Of The American Diabetes Association: Standardization of the oral glucose test. Diabetes 18; 229, 1969.
4. Rusforth Nb. Bennet Ph. Steinberg AG; Comparison of the value of the two- and one hour glucose levels of the oral GTT in the diagnosis of diabetes in the pima indisans. Diabetes 24; 538. 1975.
5. National Diabetes Data Group. Classification and Diagnosis of diabetes mellitus and categories of glucose intolerance. Diabetes 1979; 28: 1039-57.
6. Lebovitz HE. Diagnozis and classification of diabetes mellitus. In. Lebovitz HE, Ed. Therapy for diabetes mellitus and related disorders. American Diabetes Association Clinical education Series. Third edition, Virginia, 1998; 4-7.
7. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997; 20(Suppl. I): 1183-97.
8. World Health Organization. WHO Study Group on Prevention of Diabetes mellitus. Geneva. Tech Rep Ser 1994; 844.
9. Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, Rowley MJ. Knowies W, Mackay IR. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non insulin dependent onset of disease. Diabetes 1993; 42: 259-62.
10. Madsband S- Krarup T, McNair P, Christiansen C, Faber OK- Transbol I, Binder C. Practical clinical value of the C-peptide response to glucagon stimulation in the choice of treatment in diabetes mellitus. Acta Med Scand 1981; 210: 153-6.
11. Vlassara H., Bownie M., Cerami A.: Nonenzymatic glycosylation: Role in the pathogenesis of diabetic complications. Clin. Chemistry. Vol 32. No. 10 (B) 37-41, 1986.
12. Robbins S.L., Cotran R.S., Kumar V.: Pathologic basis o disease. 3th edition. W.B.Saunders Company, p.981-986, 1984.

- 13.** James B. Wyngaarden, Lloyd H., Smith.: Cecil Textbook of Medicine, 17th edition. W.B. Saunders Company, p. 1326-1327, 1985.
- 14.** Heptinsall R.H.: Pathology of the Kidney. 3th edition. Vol. 3., p.1430-1435,1983.
- 15.** De Fronzo RA, Ferrannini E, Simonson DC, Fasting hyperglycemia in noninsulin dependent diabetes mellitus: contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. *Metabolism* 1989; 38: 387-95.
- 16.** Polonsky KS. Lilly Lecture 1994. The beta cell in diabetes: from molecular genetics to clinical research. *Diabetes* 1995; 44: 705-17.
- 17.** Cerasi E. Insulin deficiency and insulin resistance in the pathogenesis of NIDDM: is a divorce possible?. *Diabetologia* 1995; 38; 992-97.
- 18.** Lillioja S, Mott DM, Howard BV et al. Impaired glucose tolerance as a disorder of insulin action. Longitudinal and cross-sectional studies in Pima Indians. *N engl. J med.* 1988;318: 1217-25.
- 19.** Gumbiner B. Van Cauter E. Beltz WF et al. Abnormalities of insulin pulsatility and glucose oscillations during meals in obese non-insulin-dependent diabetic patients: effects of weight reduction. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2061-68.
- 20.** Reaven GM, Chen YD, Hollenbeck CB, Sheu WH, Ostrega D, Polonsky KS. Plasma insulin, C-peptide and proinsulin concentrations in obese and nonobese individuals with varying degrees of glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 44-48.
- 21.** Hales CN, The pathogenesis of NIDDM. *Diabetologia* 1994; 37(suppl 2): 162-68.
- 22.** Wareham NJ, Day NE, Byrne CD, Hales CN, Williams R. Fasting proinsulin concentrations predict the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 262-70.
- 23.** Hales CN, Barker DJP, Clark PM et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64 years. *BMJ* 1991; 303: 1019-22.
- 24.** Eriksson UJ. Life long consequence of metabolic adaptations in utero?. *Diabetologia* 1996;39:1126-30.

- 25.** Joffe B, Zimmet P. The thrifty genotype in type 2 diabetes: an unfinished symphony moving to its finale?. *Endocrine* 1998; 9(2): 139-41.
- 26.** Yki-Jarvinen H. Glucose toxicity. *Endocrinol Rev* 1992; 13: 415-31.
- 27.** Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA. Glucose toxicity. *Diabetes care* 1992; 15:442-55.
- 28.** Marshak S, Leibowitz G, Berruzzi F, Socci C, Kaiser N, Gross GJ, Cerasi E, melloul D. Impaired beta cell functions induced by chronic exposure of cultured human pancreatic islet to high glucose. *Diabetes* 1999; 48: 12360-36.
- 29.** Robertson RP, Olson JK, Zhang H-J. Differentiating glucose toxicity from glucose desensitization: a new message from the insulin gene. *Diabetes* 1994; 43: 1085-89.
- 30.** Hartter E, Svoboda T, Ludvik B et al. Basal and stimulated plasma levels of pancreatic amylin indicate its co-secretion with insulin in humans. *Diabetologia* 1991;34:52-54.
- 31.** Eriksson J, Nakazato M, Miyazato M, Shiomi K, Matsukura S, Groop L. Islet amyloid polypeptide: plasma concentrations in individuals at increased risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 1992;35:292-93
- 32.** Janson J, Ashly RH, Harrison D, McIntyre S, Butler PC. The mechanism of islet amyloid polypeptide toxicity is membrane disruption by intermediate sized toxic amyloid particles. *Diabetes* 1999; 48: 491-98.
- 33.** Mulder H, Ahren B, Sundler F. Islet amyloid polypeptide and insulin gene expression are regulated in parallel by glucose in vivo in rats. *Am J Physiol* 1996; 27:E1008-E1014.
- 34.** Kapumiotu A, Benhagen J, Greenfield N, Al-Abed Y, Teichberg S, Frank RW, Welter W, Bucala R. Contribution of advanced glycosylation to the amyloidogenicity of islet amyloid polypeptide. *Eur J Biochem* 1998;251:208-216.
- 35.** Khan SE, Andrikopoulos S, Verchere CB. A long-recognized but underappreciated pathological feature of type 2 diabetes. *Diabetes* 1999;48:241-53.
- 36.** Srivastava RA. Regulation of the apolipoprotein E by dietary lipids occurs by transcriptional and post transcriptional mechanism. *Mol Cell Biochem* 1996; 155: 153-62.
- 37.** Sakagashira S, Sanke T, Hanabusa T, Shimomura H, Ohagi S, Kumagaye KY, Nakajima K, Nanjo K. Missense mutation of amylin gene (S20G) in Japanese

NIDDM patients. *Diabetes* 1996; 45: 1270-81.

38. Thorens B. Waber G. Glucagon like peptide-1 and the control of insulin secretion in the normal state and in NIDDM. *Diabetes* 1993; 42: 1219-25.

39. Suzuki S. Kawai K-, Ohashi S. Mukai H, Murayama Y, Yamashita K. Reduced insulinotropic effect of glucagon like peptide-1(7-36)-amide and gastricinhibitory polypeptide in isolated perfused diabetic rat pancreas. *Diabetes* 1990; 39: 1320- 25.

40. Prentki M. Corkey BE. Are the beta cell signaling molecules malonyl-CoA and cytosolic long-chain acyl-CoA implicated in multiple tissue defects of obesity and NIDDM?. *Diabetes* 1996; 45: 273-83.

41. Unger RH. Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM: genetic and clinical implications. *Diabetes* 1995; 44: 863-70.

42. Shimabukuro M, Zhou YT, Levi M, Unger RH. Fatty acid induced beta cell apoptosis: a link between obesity and diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 2498-2502.

43. Furukawa H- can-oil R, Steiner DF. Long term elevation of free fatty acids leads to delayed processing of proinsulin and prohormon convertases 2 and 3 in the pancreatic beta cell line MIN6. *Diabetes* 1998; 47(Suppl. 1); A262.

44. Stone LM. Kahn SE. Fujimoto WY. Deeb SS. Porte Jr D. A variation at position-30 of the beta cell glucokinase gene promoter is associated with reduced B cell function in middle-aged Japanese-American men. *Diabetes* 1996; 45: 422-28,

45. Hollenback C, Reaven GM. Variations in insulin stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin endocrinol* 1987; 64: 1169-73

46. Ferranini E. Bonadonna R. et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317: 350-57.

47. Chiu KC, McCarthy JE. Promoter variation in the liver glucokinase is a risk factor for non-insulin dependent diabetes mellitus. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 221:614-18.

48. Freidenberg GR. Reichart D, Olefsky JM, Henry RP. Reversibility of defective adipocyte insulin receptor kinase activity in non-insulin diabetes mellitus. Effect of weight loss. *J Clin Invest* 1988; 82: 1398-406.

49. Perseghin G, Ghosh S, Gerov K, Shulman GI. Metabolic defects in

nondiabetic offspring of NIDDM parents: across-sectional study. *Diabetes* 1997; 46: 1001-9.

50. Khan SE, Prigeon RL, Me Culloch DK et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and B-cell function in human subjects: evidence for a hyperbolic function. *Diabetes* 1993; 42: 1663-72.

51. Turner RC, Holman RR, Mathews DR. Hockaday TDR, Peto J. Insulin deficiency and insulin resistance interaction in diabetes: estimation of their relative contribution by feedback analysis from basal insulin and glucose concentrations. *Metabolism* 1979; 28: 1086-96.

52. DeFronzo RA, Ferranini E, Simonsen DC. Fasting hyperglycemia in non-insulin dependent diabetes mellitus: contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. *Metabolism* 1989; 38: 387-95.

53. Ludwig DS, Vidal Puig A, O'Brien RM, et al. Examination of the phosphoenolpyruvate carboxykinase gene promoter in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 503-6.

54. Mithieux G, Vidal H, Zitoun C, Bruni N, Daniele N, Minassian C. Glucose-6-phosphatase mRNA and activity are increased to the same extent in kidney and liver of diabetic rats. *Diabetes* 1996; 45: 891-96.

55. Yoshiuchi I, Shingu R, Nakajima H, Hamaguchi T, Horikawa Y, Yamasaki et al. Mutation/polymorphism scanning of glucose-6-phosphatase gene promoter in noninsulin-dependent diabetes mellitus patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1016-19.

56. The Diabetes and Complication Trial Research Group (1993) The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1998; 339: 977-86.

57. Yenigün M., Mikro ve makroanjiyopatiler: Kardiyovasküler diabet. Edt. Yenigün, M., I.U. Basimevi İstanbul, 1997 (150-222).

58. Yenigün M., Diabetes mellitusun geç komplikasyonları, Her konu ile diabetes mellitus kitabından. Editor: Yenigün M: Nobel Tıp Kitapevi, 1995, İstanbul, 546-584.

59. Santiagon VJ.: Overview of the complications of diabetes. *Clin. Chemistry*. Vol. 32, 10(B), p:48-52, 1986.

- 60.** Greene D.A. and Lattimer S.A.: Biochemical alterations and complications in diabetes in diabetes. Clin. Chemistry. Vol.32, No. 10 (B) p.42-46, 1986.
- 61.** Kelley C, D'Amore P, Hechtman HB, Shepro D. Microvascular pericyte contractility in vitro: comparison with other cells of the vascular wall. J Cell Biol 1987; 104:483-90.
- 62.** Herman Im, D'Amore PA. Microvascular pericytes contain muscle and nonmuscle actins. J Cell Biol 1985; 101:43-52.
- 63.** Farquhar MG. The glomerular basement membrane: a selective macromolecular filter. In: Hay Ed, ed. Cell biology of extracellular matrix. New York: Plenum, 1981:335-78.
- 64.** Arnqvist HJ, Ballerman B.I, King GL. Receptors for and effects of insulin and IGF-1 in rat glomerular mesangial cells. Am J Physiol 1988; 254:C411-6.
- 65.** Moroose R, Hoyer LW. Von Willebrand factor and platelet function. Annu Rev Med 1986; 37:157-63.
- 66.** Palinski W, Rosenfeld ME, Yl.-Herttuala S, et al. Low density lipoprotein undergoes oxidative modification in vivo. Proc Natl Acad Sci USA 1989; 86:1372-6.
- 67.** Ctram JF, Brinton EA, Bierman EL. Regulation fo highd ensity lipoprotein receptor activity in cultured human skin fibroblasts and human arterial smooth muscle cells. J Clin Invest 1983; 72:1611-21.
- 68.** Werb Z, Chin JR, Takemura RL, et al. The cell and molecular biology of apolipoprotein E synthesis by macrophages. Ciba Found Symp 1986; 118:155-71.
- 69.** Hamilton TA, Ma G, Chisolm GM. Oxidized lowden sity lipoprotein suppresses the expression of tumornecrosis factor- mRNA in stimulated murine perito neal macrophages. J Immunol 1990; 144:2343-50.
- 70.** Witztum JL, Mahoney Em, Branks MJ: Nonenzymatic glycolisation of low density lipoprotein alerts its biological activity. Diabetes 1981, 30:875.
- 71.** Schaeffer E, Levy RI, Anderson DW: Plasma triglycerides in regulation on HDL cholesterol levels. Lancet 1978, 2:391.
- 72.** Swislocki ALM, Hoffman BB, Reaven GM. Insulin resistance, glucose intolerance and phyperinsulinemia in patinets with hypertension. AmJ Hypertens 1989; 2:419-23.

- 73.** Falkner B, Hulman S, Tannenbaum J, Kushner H. Insulin resistance and blood pressure in young black men. *Hypertension* 1990; 16:706-11.
- 74.** Vauhkonen I, Niskanen L, Vanninen E et al. Defects in insulin secretion and insulin action in non-insulin dependent diabetes mellitus are inherited, metabolic studies on offspring of diabetic probands. *J Clin Invest* 101: 86-96, 1998.
- 75.** Chan JM, Rimm EB, Colditz GA et al. Obesity, fat distribution and weight gain as a risk factor for clinical diabetes in men. *Diabetes Care* 1994; 17:961.
- 76.** Perry IJ, Wannamiathee SG, Walker M et al. Prospective study of risk factors for development of non-insulin dependent diabetes in middle aged British men. *British Med J* 1995; 310:560.
- 77.** Yenigun M., Yağlar ve damar sertliği problemleri. Her yönü ile diabetes mellitus kitabından. Editor: Yenigun M., Nobel Tıp Kitabevi. 1995, İstanbul. 351-408.
- 78.** Yenigun M., Diyabetik kardiyovasküler olayların patogenezi, Kardiyovasküler diyabet kitabından. Editor: Yenigun M: I.U. Basımevi Fil Merkezi, 1997, İstanbul, s:115-223.
- 79.** Yenigün M., Diabetes mellitusun geç komplikasyonları. Her yönü ile diabetes mellitus kitabından. Editor: Yenigün M: Nobel Tıp Kitabevi, 1995, İstanbul, 546-584.
- 80.** Fogelman AM, Schechter I, Seager J, et al. Malondialdehyde alteration of low density lipoproteins leads to cholesteryl ester accumulation in human monocyte-macrophages. *Proc. Natl Acad Sci USA* 1980; 77:2214-8.