

T. C. Sağlık Bakanlığı
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Aile Hekimliği Koordinat6rl6ęu
Doç. Dr. Mustafa Yenigun

TIP II DİABETİK HASTALARDA
SOL VENTRİKÜL HİPERTOFİSİ İLE
İNFLAMASYON VE ALBÜMİNÜRİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ

(UZMANLIK TEZİ)

TEZ DANIŐMANI

Doç. Dr. Mehmet Kendir

Dr. Faruk Soner UZUN

İstanbul – 2007

T. C. Sağlık Bakanlığı
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Aile Hekimliği Koordinatörlüğü
Doç. Dr. Mustafa Yenigün

TIP II DİABETİK HASTALARDA
SOL VENTRİKÜL HİPERTOFİSİ İLE
İNFLAMASYON VE ALBÜMİNÜRİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ

(UZMANLIK TEZİ)

TEZ DANIŐMANI

Doç. Dr. Mehmet Kendir

Dr. Faruk Soner UZUN

İstanbul – 2007

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince gösterdiği ilgi ve yardımlarından ötürü Aile Hekimliği Kliniği Koordinatörü 4.Dahiliye Kliniği Şefi Doç.Dr.Mustafa YENİGÜN'e, rotasyonum süresince kendimi yuvamda hissetmemi sağlayan, tıbbi ve tıp dışı konularda engin bilgi ve tecrübesinden faydalandıran 1.Dahiliye Klinik Şefi Doç.Dr.Mehmet KENDİR'e, hekimlik sanatına ek olarak, insan olmanın önemini kendi varlığı ile örnek olmak suretiyle vurgulayan 1.Dahiliye Kliniği Şef Yardımcısı Dr.Taner ALİOĞLU'na , Çocuk Kliniği Şefi Prof.Dr. Murat ELEVLİ'ye, olaylara akılcı ve pratik yaklaşımını hayranlıkla izlediğim Çocuk Kliniği Şef Yardımcısı Dr.Nilgün SELÇUK'a, kendimi daha bütünlüklü bir hekim olarak hissetmemi sağlayan insan ruhunu anlayabilme çabalarımda ilk adımlarımı atmama yardımcı olan 5.Psikiyatri Kliniği Şefi Doç.Dr.Timuçin ORAL'a ve rotasyon sürelerim boyunca kliniklerinde keyifle çalıştığım Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Şefi Op.Dr.Ahmet ÇETİN'e ve 2.Cerrahi Kliniği Şefi Doç.Dr.Sefa TÜZÜN'e,

Yanında bulunduğum her dakika hem kendime bir şeyler kattığımı hissettiren, hem de ne kadar eksik olduğumu farkettilen Dr.Zeynep ERMIŞ KARAALI'ye, yalnızca saydığım uzmanım değil, aynı zamanda yakın arkadaşım olduğunu hissettiğim Dr.Meral TAŞAN'a, kliniğe ayak bastığım günden beri beni himaye edip ablalık yapan Dr.Sibel YANMAZ AKIN'a, Dr.Şule POTUROĞLU'na, Dr.Şennur BUDAK KÖSE'ye, Dr.Murat AKYILDIZ'a ve Dr.Mehmet Burak AKTUĞLU'ya,

Asistanlığım süresince birlikte çalışma zevkine eriştiğim tüm asistan arkadaşlarıma, ilgili kliniklerin hemşire ve personeline,

Dostlukları ile bana kendimi çok özel hissettiren Engin, Birgül ve Baki'ye ve emekleri için aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KISALTMALAR.....	1
GİRİŞ VE AMAÇ.....	2
GENEL BİLGİLER.....	3
MATERYAL VE METOD.....	29
BULGULAR.....	31
TARTIŞMA.....	37
ÖZET.....	41
KAYNAKLAR.....	42

KISALTMALAR

ACE: Angiotensin Converting Enzyme

ADA: American Diabetes Association

DM: Diabetes Mellitus

GDM: Gestasyonel Diabetes mellitus

GFR: Glomeruler Filtrasyon Hızı

GLUT: Glukoz Transporter

LADA: Latent Autoimmune Diabetes Adult

LVH: Sol ventrikül hipertrofisi

LVM: Sol ventrikül kitlesi

MAU: Mikroalbuminüri

MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young

NYHA: New York Heart Association

OAD: Oral Antidiabetik

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

TPAI: Doku Plazminojen Aktivatörü

IGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı

IFG: Bozulmuş açlık Glukozu

ARB: Anjiotensin Reseptör Blokeri

GİRİŞ VE AMAÇ

Tip 2 diabet hızlanmış aterosklerotik süreç ve artmış kardiovasküler olay oranı ile ilişkilidir (1, 2). Diabet ile kardiovasküler komplikasyonların ortaya çıkışı arasındaki ilişki kısmen tip 2 diabetin sol ventrikül hipertrofisi (LVH) ve benzeri kardiovasküler hedef organ hasarıyla güçlü ilişkisi ile açıklanabilir (3, 4). LVH koroner arter hastalığından bağımsız olarak kardiovasküler hastalığın iyi bilinen bir prediktörüdür (5). Bununla birlikte hedef organ hasarından kardiovasküler hastalığa kadar uzanan patofizyolojik mekanizmalar net değildir.

LVH ile artmış fibrinojen düzeyi arasında bağımsız bir ilişki olduğu gösterilmiştir (6). İnflamasyon ve bunun özel bir parçası olarak da artmış fibrinojen, aterosklerozun (7) ve bunun sonucu olarak vasküler hadiselerin gelişimi (8) ile ilişkilidir. LVH, ateroskleroz ve albüminüri ile ilişkilidir. Ayrıca albüminüri aterosklerotik yükü ve renal hasarın düzeyini (9) kısmen yansıtır. Albüminüri ayrıca mikrovasküler komplikasyonların ve endotelial disfonksiyonun göstergesidir ve belirgin renal hasarın yokluğunda hafif dereceli inflamasyon ile ilişkilidir. Bu nedenle LVH, endotelial hasarın göstergeleri, aterotromboz ve inflamasyon arasındaki patofizyolojik bağlantıları anlamak klinik ve prognostik açıdan önemlidir. Bu çalışma tip 2 diabetik bir grup erişkinden oluşan populasyon üzerinde;

1) LVH ile aterotromboz belirteçlerinden olan inflamatuvar markerlar (fibrinojen ve CRP) arasındaki ilişki,

2) Mikroanjiopati ve endotelial disfonksiyonun göstergesi olan albüminürinin, LVH ile inflamatuvar markerlar arasındaki ilişkiyi etkileyip etkilemediğini değerlendirmek için yapılmıştır.

GENEL BİLGİLER

DİABETES MELLİTUS

I. Tanım:

Diabetes mellitus (DM), insülin hormon sekresyonunun ve/veya insüline karşı doku cevabının mutlak veya göreceli azlığı sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik hiperglisemik bir grup metabolizma hastalığıdır (10).

II. Sınıflandırma:

Dünya sağlık örgütündeki (DSÖ) sınıflama aşağıdaki gibidir (11);

A-Primer DM:

1.İnsüline Bağımlı DM (Tip 1 DM)

2.İnsüline Bağımlı Olmayan DM (Tip 2 DM)

a.Metabolik Sendrom

b.MODY(gençlerin erişkin tip diabeti)

c.LADA(Erişkinin latent otoimmün diabeti)

d.Malnutrisyonla ilişkili DM

*Fibrokalküloz pankreatopati

*Protein yetersizliğine bağlı DM

B-Sekonder DM

C-Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)

D-Bozulmuş Glukoz Toleransı

E-Sınıflandırılmayanlar

American Diabetes Association (ADA) 2004 yılında daha çok etyolojik ağırlıklı bir sınıflandırma yapmış ve terminolojide bazı değişiklikler önermiştir (Tablo 1) (12).

Tablo 1. DM'nin etyolojik sınıflaması

<p>I-Tip 1 DM (beta hücre harabiyeti, genelde mutlak insülin eksikliği mevcuttur)</p> <p>A.İmmünolojik B.İdiopatik</p> <p>II-Tip 2 DM (İnsülin rezistansı veya insülin sekresyon defekti ön plandadır)</p> <p>III-Diğer spesifik tipler</p> <p>A.Beta hücre fonksiyonunda genetik defektler</p> <p>1.MODY 1 (Kromozom 20, HNF-alfa) 2.MODY 2 (Kromozom 7, glukokinaz) 3.MODY 3 (Kromozom 12, HNF-1alfa) 4.MODY 4 (Kromozom 13, IPF-1) 5.MODY 5 (Kromozom 17, HNF1Beta) 6.MODY 6(Kromozom 2, Neuro D) 7.Mitokondrial DNA 3243 mutasyonu 8.Diğerleri</p> <p>B.İnsülin etkisinde genetik defektler</p> <p>1.Tip A insülin rezistansı 2.Leprechaunism 3.Rabson –Mandenhall</p> <p>Sendromu</p> <p>4.Lipoatrofik Diabet 5.Diğerleri</p> <p>C.Ekzokrin pankreas hastalıkları</p> <p>1.Pankreatit 2.Travma/pankreatektomi 3.Kistik fibrozis 4.Hemokromatozis 5.Fibrokalküloz Pankreatopati 6.Diğerleri</p> <p>D.Endokrinopatiler</p> <p>1.Akromegali 2.Cushing Sendromu 3.Glukagonoma</p>	<p>4.Feokromasitoma 5.Hipertiroidi 6.Somatostatinoma 7.Aldosteronoma 8.Diğerleri</p> <p>E.İlaç ve kimyasal maddeler</p> <p>1.Vakor 2.Pentamidin 3.Nikotinik asit 4.Glukokortikoidler 5.Tiroid hormonu 6.Diazoksit 7.Beta –adrenerjik agonistler 8.Tiazidler 9.Dilantin 10.Alfa INF 11.Diğerleri</p> <p>F.İnfeksiyonlar</p> <p>1.Konjenital Rubella 2. Sitomegalovirus (CMV) 3.Diğerleri</p> <p>G.İmmün kaynaklı nadir diabet formları</p> <p>1.Anti insülin reseptör antikorları</p> <p>2.Stiffman” sendromu 3.Diğerleri</p> <p>H.Diabetle birlikte görülen diğer genetik sendromlar</p> <p>1.Down sendromu 2.Klinefelter sendromu 3.Turner sendromu 4.Wolfram sendromu 5.Friedreich ataksisi 6.Huntington koresi 7.Laurence –Moon-Biedl</p> <p>Sendromu</p> <p>8.Miyotonik Distrofi 9.Porfiria 10.Prader-Willi Sendromu 11.Diğerleri</p> <p>IV-Gestasyonel DM</p>
---	---

DM ve diğer glisemik bozukluklar etyolojileri, oluşturdukları klinik tablolar ve tedavi seçenekleri yönünden çeşitlilik göstermektedir (Tablo 2) (12). Diabetik popülasyonun %10-20'sini Tip 1 DM, %80'ini Tip 2 DM oluşturmaktadır (13, 14).

İdiopatik Diabet: Tip 1 diabetik hastaların çok az bir kısmı bu kategoriye girer, bunların çoğunluğu Afrika veya Asya orijinlidir. Bu diabet formu kuvvetli kalıtımsaldır, otoimmüniteye ait kanıt yoktur ve HLA ile ilgili değildir. Hastalar epizodik ketoasidoz atakları ve ataklar arasında çeşitli derecelerde insülin eksikliği gösterirler. İnsülin replasman tedavisi ihtiyacı değişkenlik gösterir (19).

LADA (Latent Autoimmune Diabetes Adult: Latent Otoimmün Diabetli Erişkin): LADA yeni sınıflandırmada tip 1 otoimmün diabetes mellitus içine girmektedir, fakat onun yavaş ilerleyen bir formudur.

Tip 2 Diabetes Mellitus

Önceleri insüline bağımlı olmayan diabet, yetişkin başlangıçlı diabet terimleri kullanılan bu tipte, insülin rezistansı ve rölatif bir insülin eksikliği vardır (20, 21). Spesifik etyoloji bilinmesede bu tip diabette, beta hücrelerinin otoimmün yıkımı yoktur .

Tip 2 DM'lu hastalarda görülen proinsülin ve ilişkili diğer peptitlerin dolaşımdaki miktarı 2-4 kat artmıştır. Bu da hiperinsülinemiye rağmen yeterince periferik insülin etkisi elde edilmemesinin nedenlerinden biridir. Tip 2 diabet hastalarında insülin salgısında eksiklik vardır ve bu insülin salgısı insülin rezistansını kompanse etmek için yetersizdir. Kilo kaybı ve/veya hipergliseminin farmakolojik tedavi ile insülin rezistansında iyileşme olsa da normale dönmesi nadirdir (22, 23).

Tip 2 diabetik hastalarda yemeklerden sonraki plazma glukoz yükselmelerine ve oral glukoz toleransına insülin cevapları incelendiğinde ilk 10 dakikada ortaya çıkan erken insülin cevabının (birinci faz insülin cevabı) düşük olduğu geç dönemde ise yüksek düzeyde insülin salındığı gözlenmiştir. Birinci faz insülin cevabı yokluğu, postprandiyal erken dönemde plazma glukozunun regüle edilmesinde zorluk oluştururken, geç hiperinsülinemi ise hastalığın klinik olarak aşikar hale gelmesinden önce görülen reaktif hipoglisemiye neden olur. Sağlıklı kişilerde gün içi insülin salınımı pulsatil özellikteyken, Tip 2 diabetin erken dönemlerinde küçük amplitüdü salınımlar kaybolur ve yemeklerden sonraki ana salınımlarında amplitüdüleri küçülmüştür (24).

Zaman içinde adacık hücrelerinin sayısındaki azalma da hastalığın gidişini etkileyen bir faktördür. Yerleşmiş bir tip 2 diabette beta hücre kitlesi %20-40 oranında azalmıştır. Bu azalmadan kronik hipergliseminin yanısıra, pankreas adacıklarında biriken adacık amiloid polipeptidin (amilin) de sorumlu olduğu ileri sürülmektedir (25). Yine son zamanlarda serbest yağ asitlerinin ve özellikle de postprandiyal hipertrigliserideminin beta hücresi üzerine toksik etki ile insülin sekresyonunu bozduğu fark edilmiştir.

İnsülin rezistansı tip 2 DM'un kardinal bir özelliğidir. Tip 2 diabetli hastaların çoğu obezdir, obez olmayanlarında daha çok abdominal bölgede olmak üzere vücut yağ yüzdesi artmış olabilir (26). İnsülin duyarlılığını etkileyen bir çok faktörden biri obezitedir. Özellikle gövdesel yerleşimli obezitede beraberinde glukoz intoleransı, hipertansiyon, hiperlipidemi ve vasküler hastalık gibi majör komponentlerin ve hiperürisemi, doku plazminojen aktivatörü (TPAI) artışı gibi minör komponentlerin bulunması halinde metabolik sendrom veya sendrom X adını alır. Gövdesel obezitenin insülin rezistansına yol açma mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte omental yağ dokusundan salınan serbest yağ asitlerinin portal dolaşım yoluyla karaciğere gelip glukoneogenezi arttırdığı ve insülinin karaciğerdeki etkisini bozduğu şeklinde açıklanmıştır. Obezite insülinin hedef dokulara bağlanmasını azaltır. Ayrıca insülinin kas kan akımını artırıcı etkisi obezlerde azalmış olduğundan insülin rezistansına katkıda bulunabilir.

Visseral adipoz dokuda eksprese olan ve kahverengi adipoz dokuda istirahat metabolik hızını ve beyaz adipoz dokuda da lipolizi regüle ettiği bilinen beta 3 adrenerjik reseptörünün insülin rezistansı ve tip 2 DM'de rolü vardır (27). Plazma leptin düzeylerinin de obeziteden bağımsız olarak insülin rezistansı ile korele olduğu, invitro olarak hepatositlerde insülinin etkisini inhibe ettiği ve böylece glukoneogenezi arttırdığı saptanmıştır (28).

İnsülin rezistansı kavramı bulunduğu yere göre isimlendirildiğinde;

1) Prereseptör alandaki rezistans nedenleri: Pankreas beta hücrelerinden defektif insülin salınımı, glukozun ve insülinin hedef doku ve organlarında kan akımının yeterli veya uygun olmaması, insülinin hedef dokudaki endotelden taşınmasının bozuk olması şeklinde sıralanabilir.

2) Reseptör düzeyindeki rezistans nedenleri: İnsülin reseptör sayısında azalma, otofosforilasyonda azalma ve tirozin kinaz aktivitesinde bozukluk, 19. kromozom üzerinde bulunan insülin geninde değişik tipte mutasyonlar ve insülin reseptör antikörlerinin mevcudiyeti olabilir.

3) Postreseptör alandaki rezistans nedenleri: Glukozun hücre içine taşınmasını sağlayan glukoz transporterlerinden (GLUT) en önemlisi olan GLUT 4 'ün insülin ile aktivasyonunda bozukluk, glukozun hücre içi oksidatif olmayan metabolizmalarında rol oynayan enzim aktivitelerindeki bozukluklardır.

Obezitede adipoz dokudan büyük miktarda salınan adipoz doku kaynaklı TNF α 'nın aşırı üretiminin, insülin reseptörünün otofosforilasyonunu azaltarak tirozin kinaz aktivitesini bozması da yine postreseptör düzeyde insülin rezistansı ve tip 2 DM oluşumuna katkıda bulunur. TNF α , fosfotirozin fosfataz aktivasyonu yoluyla insülin reseptör substrat-1 (IRS-1)'in fosforilasyonunu artırıp bunu bir insülin reseptör inhibitörü halinede getirir. Dolaşımında çok düşük konsantrasyonda olması nedeniyle etkilerini endokrin değil, otokrin veya parakrin yolla gerçekleştirerek selüler insülin rezistansına yol açar (29).

Tip 2 DM'lu kişiler başlangıçta ve sıklıkla hayat boyu insülin tedavisine ihtiyaç duymazlar. Bu tip diabette ketoasidoz nadir görülür ve genelde infeksiyon gibi başka bir hastalığa bağlı stres nedeni ile oluşur (30, 31).

Hipergliseminin kademeli olarak gelişmesi ve başlangıçta klasik semptomların çok fark edilir olmaması nedeniyle hastalık uzun yıllar tanı almayabilir (32, 33). Ancak bu hastalarda, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların gelişme riski artmıştır (34, 35).

Tip 2 diabetin gelişme sıklığı yaş, obezite ve fiziksel aktivite azlığı ile artar (36, 37). Daha önceden gestasyonel diabet öyküsü olan kadınlarda, hipertansiyon veya dislipidemisi olanlarda daha sık görülür. Sıklıkla kuvvetli bir genetik yatkınlık mevcuttur, ancak genetiği komplekstir ve tam olarak tanımlanamamıştır (38, 39).

Bu bilgiler ışığında DM yönünden araştırılması gereken risk grupları Tablo 3'te gösterilmiştir (40).

Tablo 3. DM açısından yüksek risk grupları (ADA, 2004)

1. 45 yaşın üzerinde tüm erişkinler
2. Tip 2 DM'lilerin birinci derecede akrabaları veya ailesinde genetik yüklülüğü olanlar,
3. Beden kitle indeksi 25 kg/m^2 üzerinde ve bel /kalça oranı 1.0'den büyük olan obez ve/veya android obezler,
4. Daha önce gestasyonel diabetes saptanmış veya iri bebek doğuran kadınlar (>4kg bebek),
5. Hipertansiyonu olanlar,
6. Metabolik sendromlu kişiler,
7. Sekonder DM'ye yol açabilecek hastalığı olanlar,
8. Diabetojenik ilaç kullananlar,
9. Glukozürisi bulunan kişiler,
10. Vasküler hastalık öyküsü olanlar,
11. İnsülin direnci ile ilişkili hastalığı olanlar (Polikistik over sendromu, Akantozis Nigrikans vb.)

Tip 1 DM; genelde çocukluk ve erken yaş erişkinlerde görülür. Pankreasta bulunan Langerhans adacıklarındaki beta hücrelerinin yıkımı sonucunda insülin üretiminin kaybolmasına bağlıdır.

Tip 2 DM; orta yaşlılarda ve yaşlılarda görülür. Altta yatan mekanizma ya azalmış insülin sekresyonuna (yani adacık defekti) ya da insülin etkisine karşı artmış dirence (azalmış periferik glukoz alımı veya artmış hepatik glukoz üretimi) bağlıdır (34, 35, 37).

Tip 1 ve Tip 2 DM arasındaki ayırım, her iki grupta da farklılık gösteren diabetes nedenlerinin anlaşılması ve tedavi gereksiniminin değerlendirilebilmesi için klinik olarak önemlidir. Bir çok hastanın diabetes tiplerinden hangisine dahil oldukları açıkça ayrılabilmesine rağmen, insüline bağımlı olmayan bazı diabetesli kişilerin daha iyi sağlık durumuna sahip olabilmek için insüline ihtiyaç duyabilmesi belirgin şekilde basit olan bu sınıflamanın sınırlarını bir dereceye kadar bulanıklaştırmaktadır (37).

Sekonder Diabet

Değişik hastalıklarla diabetin birleştiği bir durumdur. Bunlara örnek olarak pankreas harabiyeti, endokrin hastalıklar (Cushing sendromu, feokromasitoma, akromegali, bazı ilaç ve kimyasal maddeler (diüretikler, glukokortikoidler, oral kontraseptifler, antineoplastik ajanlar) ve bir takım genetik hastalıklar (kistik fibrozis, glikojen depo hastalıkları) gösterilebilir (32).

Gestasyonel Diabet

Gebelik döneminde başlamış olan veya ilk olarak gebelik döneminde tespit edilen glukoz intoleransıdır. Gebeliğin bitiminden 6 hafta veya daha fazla zaman geçtikten sonra belirtilen kategorilere göre sınıflandırma tekrarlanmalıdır.

Bunlar; 1) Diabetes mellitus 2) Bozulmuş açlık glukozu (IFG) 3) Bozulmuş glukoz toleransı (IGT) 4) Normoglisemik durumlardır. Vakaların çoğunluğunda glukoz regülasyonu doğumdan sonra normale döner. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), diabet ile komplike olmuş tüm gebeliklerin %90 'ını temsil eder (41).

GDM'un klinik olarak tanınması çok önemlidir. Çünkü diyet, gerektiğinde insülin tedavisi ve antepartum fetal denetim GDM'a bağlı perinatal mortalite ve morbitideyi azaltmaktadır (42).

Glukoz toleransının bozulması normalde gebelik süresi içinde, özellikle 3. trimesterde ortaya çıkar. Önceleri GDM için tüm gebeler taramaktayken yeni önerilere göre glukoz intoleransı açısından düşük risk grubundaki kadınları taramak maddi açıdan çok yararlı değildir. Bu düşük risk grubu; 25 yaşın altında ve normal vücut ağırlığı olanları, ailede diabet öyküsü olmayanları ve yüksek DM prevalansı mevcut olan ırklardan (Hispanik, yerli Amerikan, Afrikalı-Amerikalı, Asyalı) olmayanları içermektedir (43, 44). Bu kriterlerin hepsinin olduğu kadınlarda GDM için tarama testi yapmaya gerek yoktur.

Gebelikte DM tarama testi olarak 50 gram glukoz yüklemesinden 1 saat sonra plazma glukoz ölçümü kullanılmaktadır. Tarama testleri genelde gebeliğin 24-28. haftaları arasında yapılmalıdır ve glukoz yüklemesinden 1 saat sonra 140 mg/dl'yi geçen değerler tam diagnostik test (açlık durumunda 100 gram ile 3 saatlik OGTT) ihtiyacını doğurur (Tablo 4).

Tablo 4. 75 veya 100 gr glukoz ile GDM tanısı

75 gr glukoz yükleme	mg/dl	mmol/l
Açlık	95	5.3
1.saat	180	10.0
2.saat	155	8.6

100 gr glukoz yükleme	mg/dl	mmol/l
Açlık	95	5.3
1.saat	180	10.0
2.saat	155	8.6
3.saat	140	7.8

Bozulmuş Glukoz Toleransı (IGT) ve Bozulmuş açlık Glukozu (IFG)

IGT ve IFG terimleri normal glukoz dengesi ile diabet arasındaki evreleri açıklamaktadır. IFG açlık glukoz seviyeleri >100 mg/dl, fakat <126 mg/dl olan hastaları, IGT ise; OGTT sonrası 2. saat plazma glukozu >140 mg/dl ve <200 olan hastaları içermektedir. IGT'ı olan çoğu kişi normal hayatlarında öglisemiktir ve normale yakın HbA1c seviyelerine sahiptir (45, 46). IGT'li kişilerde standart OGTT'nde verilen glukoz sonrası hiperglisemi gelişir.

III. Diabetes Mellitus Tanısı

NDDG (Amerikan Ulusal Diabet Veri Grubu) ve DSÖ tarafından tanımlanmış olan tanı kriterleri revize edilmiştir ve günümüzde kullanılmakta olan tanı kriterleri Tablo 5'te gösterilmiştir (12). Diabetes mellitus tanısı için üç yol vardır, ancak her birinin bir başka gün içinde bu üç yoldan birisi kullanılarak teyid edilmesi gerekir.

Tablo 5. Diabetes Mellitusun Tanı Kriterleri (12)

1)Diabetes mellitusun poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı gibi klasik semptomlarının varlığında, son öğüne bakılmaksızın günün herhangi bir saatinde plazma glukozunun >200mg/dl(11.1 mmol/l) olması. veya 2)AKŞ'nin >126mg/dl(7.0 mmol/l) olması (en az 8 saatlik açlık sonrası alınan kanda) veya 3)OGTT sırasında 2.saat plazma glukozunun >200mg/dl(11.1 mmol/l) olması,

Tip 2 DM açlık glukoz değeri >7 mmol/L ve herhangi bir glukoz değeri >11mmol/L olarak ta tanımlanmaktadır (41).

Yakın zamanlarda DM tanı kriterlerinin dışında kalan ancak normal gruba da dahil edilemeyen IFG ve IGT'nin tanımlanması ile AKŞ aşağıdaki şekilde kategorilere ayrılmıştır.

AKŞ <100mg/dl=normal açlık glukozu

AKŞ >100mg/dl ve <125mg/dl=IFG

AKŞ >126=DM (Tanı yukarıda anlatılan yöntemlerle teyid edilmelidir)

OGTT kullanıldığında ise bu kategoriler şöyle olmaktadır:

2. saat plazma glukozu <140 mg/dl=normal glukoz toleransı

2. saat plazma glukozu >140 mg/dl ve <200 mg/dl ve ilk 2 saat içinde 200 mg/dl üzerinde bir değer olmaması=IGT

2. saat plazma glukozu \geq 200mg/dl=DM (yukardaki yöntemlerle teyid gerektirir.)

Diğer Laboratuvar Metodları:

DM tanısında plazma glukoz düzeylerinin ölçümünün yanısıra glikolize hemoglobin (HbA1c) ve serum proteinlerinin (fruktozamin) ölçümleride önemlidir. HbA1c normalde total hemoglobinin %4-6 'sını teşkil eder ve kan glukozu uzun süre yüksek kalan diabetlilerde bu değer yükselir. Glikolize hemoglobinin yarı ömrü, dolaşımdaki eritrositlerin yaşam süresi ile ilişkilidir. Bu nedenle glikolize hemoglobin, önceki 8-12 haftadaki kan glukoz durumunu yansıtır.

Tablo 6’da HbA1c değerleri ile ortalama plazma glukozu arasındaki korelasyon görülmektedir.

Tablo 6. HbA1c değerleri ile ortalama plazma glukozu arasındaki korelasyon

HbA1c	Ortalama plazma glukozu	
	mg/dl	mmol/l
%		
6	135	7.5
7	170	9.5
8	205	11.5
9	240	13.5
10	275	15.5
11	310	17.5
12	345	19.5

Glikolize serum proteinlerinden fruktozamin, serum proteinlerinden başlıca albüminin nonenzimatik glikolizasyonu sonucu ortaya çıkar. Genelde 1-3 hafta gibi kısa sürelik glisemi seviyelerini yansıtır. Fruktozaminin normal sınırı 1.5-2.7 mmol/L’dir. HbA1c ve fruktozaminin ölçümleri dışında idrarda glukoz ölçümü, açlık lipid profili, proteinüri mevcutsa serum kreatinin ve üre düzeyleri, tiroid fonksiyon testleri, erişkin diabetiklerde EKG, plazma insülin, proinsülin, C-peptit, spesifik proinsülin antikorunun bakılması önemlidir. Ayrıca tip 1 DM’in prelinik döneminde HLA DR4 ve/veya DR3 haplotiplerinin varlığı ve pankreas beta hücrelerine karşı gelişen ICA (adacık hücre antikorları), IAA (insülin otoantikorları) ve anti GAD’ın (Glutamik Asit Dekarboksilaza karşı otoantikorlar) ykseklіęi tanıda önem taşır (39, 46).

IV. Diabetes Mellitus Tedavisi:

DM tedavisinde amaç hastaların yaşam standartlarının korunması ve kronik komplikasyonların en alt düzeye indirilmesidir ve tedavi diabetin tipine göre ayarlanmalıdır.

Tip 2 DM tedavisinde diyet, egzersiz ve yaşam stiline modifikasyonu önemlidir.

1) Diyet: Diyet regülasyonu Tip 2 DM kontrolünde ilk tedavi seçeneğidir. Android tarzdaki abdominal yağlanma Tip 2 DM gelişmesinde bağımsız risk faktörüdür. Kilo kaybı ile insülin rezistansı azalır. Ayrıca kalori kısıtlaması hepatik glukoz yapımını azaltır ve insülinin etkilerinde

düzelme ortaya çıkar. Hepatik glukoz yapımındaki azalma açlık plazma glukozunu düşürür ve uzun dönemde metabolik kontrolde etkili olur.

2) Egzersiz: Egzersiz glukoz alımını, nonoksidatif glukoz kullanımını ve lipid dengesini etkileyerek insülin duyarlılığını artırır. Egzersiz adale üzerinde önemli etkilerini GLUT 4 miktarını ve glikojen sentaz aktivitesini arttırarak yapar. Ek olarak nonesterifiye yağ asitlerinin alım ve oksidasyonunu ve lipoprotein lipaz aktivitesini artırır.

Koroner arter hastalığı olanlar için egzersiz sakıncalıdır. Ayrıca proliferatif retinopatisi olanlarda yoğun aerobik egzersiz yerine izometrik egzersiz yapılmalıdır.

Diyet ve egzersizin glisemik kontrolü sağlayamadığı durumlarda oral hipoglisemik ajanların kullanımına geçilir (23).

3) Oral Antidiabetik Ajanlar:

A-İnsülinotropik (insülin sekretegog) ajanlar:

a) Sülfanilüreler (SU): Bu ajanlar primer etkilerini pankreas üzerinde gösterirler. ATP sensitif K kanallarını inhibe ederler, voltaja bağımlı Ca kanalları açılır, intraselüler Ca konsantrasyonu artar ve insülin salınımı gerçekleşir. Ekstrapankreatik etkileri arasında periferik dokularda insülin duyarlılığını arttırmaları ve hepatic glukoz yapımını azaltmaları sayılabilir. Tip 2 DM'li hastaların %20-25'i SU'e primer cevapsızlık gösterirler. Başlangıçta iyi glisemik kontrol gösterenlerde de her yıl %5-10 oranında sekonder yanıtızlık gelişebilir. En önemli yan etkileri hipoglisemi ve kilo alımıdır (39).

b) SU Dışı İnsülin Sekretogogları (Meglitinid grubu): Repaglinid ve nateglinid SU gibi ATP sensitif K kanallarının bir subüniti olan SUR1'e bağlanır ve kapatır. Etkisi hızlı başlar ve kısa sürmesi nedeniyle erken faz insülin salınımının azaldığı ve bu nedenle postprandiyal hiperglisemilerin yoğun olduğu erken dönem tip 2 diabette etkilidir.

İnsülinotropik ajanlar insülin eksikliği gelişmiş, kilolu olmayan tip 2 diabetiklerde tercih edilir. Obez tip 2 diabetiklerde insülinotropik ajanlar 2. basamak olmalıdır.

B-İnsülin Duyarlılığını arttıran, rezistansını azaltan ajanlar:

a) Biguanidler: Biguanidlerin prototipi olan metformin hipoglisemik etkisini periferik insülin duyarlılığını arttırarak, glukoz emilimini azaltarak ve hepatik glukoneogenezi azaltarak gösterir. İnsülin sekresyonunu arttırmaz. GLUT 1 ve GLUT 4'ün plazma membranına translokasyonunu arttırarak glukoz transportunu olumlu yönde etkilemektedir.

Metformin ince barsaktan emilir, plazma proteinlerine bağlanmaz ve idrarla değişmeden atılır. Böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlar ve aşırı alkol tüketenlerde kullanılmamalıdır. Anorektik etkisi nedeni ile obez tip 2 diabetiklerde ilk tercih olmalıdır.

SU, TZD veya insülin ile birlikte kullanıldığında glisemik kontrolü sağlamada sinerjistik etkileri vardır. Hipoglisemi yapmaz.

b) Thiazolidinedionlar (TZD): Etkilerini peroksizom proliferatör aktive edilmiş reseptörlere (PPAR γ) bağlanarak gösterir. Bu molekül insüline yanıt veren genlerin transkripsiyonunda rol alır. Glitazonlar insülin mevcudiyetinde adale ve yağ dokusunda, insülin ile uyarılan glukoz alımını, GLUT 1, GLUT 4 reseptör ekspresyonunu arttırmaktadır. Ayrıca trigliserid klirensini ve glikojen sentetaz aktivitesini arttırırken, hepatik glukoneogenezisi azaltır. İlacın insülin sekresyonuna etkisi yoktur, insülin duyarlılığını arttırır.

İnsülin rezistansının ön planda olduğu tip 2 diabetiklerde tercih edilmelidir. Bilinen karaciğer hastalığı olanlar ve ALT değeri normalin 2,5 katını aşmış vakalarda kullanılmamalıdır. TZD kullanan hastaların %5'inde görülen ödemin nedeni; sıvı retansiyonu ve endotel permeabilitesindeki artıştır, tedavide diüretiklere yanıt alınmaz. TZD ile doza bağlı kilo artışı olur ve ilaç insülin veya SU ile kombine edildiğinde bu etki belirginleşir. Kilo artışının nedeni, PPAR γ aktivasyonundan kaynaklanan adipogenez artışı, sıvı retansiyonu ve iştah artışıdır. New York Heart Association (NYHA)'a göre efor kapasitesi III. veya IV. Derece olan vakalarda TZD grubu ilaç kullanılmaz (22).

C-Alfa Glukozidaz inhibitörleri:

Akarboz bir psödotetrasakkarid olup, barsak fırçamsı yüzünde bulunan alfa glukozidaz enzimlerini inhibe eder. Diyetteki oligo ve disakkaridlerin yıkımını engelleyerek glukoz emilimini geciktirir. Ayrıca enterohormonların sekresyonunu etkiler ve GDIP (Glucose Dependent Insulintrophic Polypeptide) azalır, Glucagon Like Peptide-1 ise artar. Postprandial proinsülin düzeylerini düşürür, insülin gereksinimini azaltır. Gastrointestinal sistemle ilgili gaz, karın ağrısı gibi yan etkileri vardır.

Diyet ile kontrol edilemeyen yeni tip 2 diabetikler, insülinotropik ajanlarla kilo alan ve hipoglisemi riski artan yaşlılarda ve komorbid hastalıkları bulunan ileri yaştaki hastalarda ilk tercih olabilir. Diğer tüm oral antidiabetikler (OAD)'ler ve insülin ile birlikte kullanılabilir.

4) İnsülin: Tip 2 diabette OAD'e primer ve ya sekonder yanıtızsızlık olduğunda insüline geçilmelidir. Açlık plazma glukozunu kontrol altına almak için gece yatarken NPH insülin kullanımı, postprandiyal glukoz yükseklikleri için Lispro insülin etkili olmaktadır. En önemli istenmeyen etki hipoglisemi ve kilo alınmasıdır. İnsülin rejimlerinin tipi hastadan hastaya değişir, total dozu ayarlamak çoğu kez zordur. Obez tip 2 diabetiklerde ağır insülin rezistansı nedeniyle 1 Ü/kg insüline ihtiyaç olabilir.

Tip 1 DM'de İntensif tedavi:

İntensif diabet tedavisinde amaç yaşam stiline göre fleksibilitiyi sağlamaktır. Fleksibl insülin tedavisinde yemek öncesi kısa etkili insülin ve bazal insülin düzeyini sağlamak için ise uzun etkili insülin kullanmak esastır. Tip 1 diabetli hastaların glisemiyi düzeltecek bir algoritmaya gereksinimleri vardır. Bu sadece prandial insülin doz değişimleri ile değil aynı zamanda öğün-insülin arası zaman aralığı, gıda tüketimi (özellikle karbonhidratlar) ve aktiviteyi de kapsamalıdır (30, 31).

V. Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları:

A) Akut Komplikasyonlar:

DM seyri sırasında görülebilen akut metabolik komplikasyonlar;

1. Diabetik Ketoasidoz (DKA)

2. Hiperosmolar hiperglisemik sendrom (HHS)
3. Laktik asidoz (LA)
4. Hipoglisemidir.

Bunlardan DKA ve HHS, hiperglisemi ile seyreden, hipoglisemi ise genellikle iatrojenik olarak oluşan önemli mortalite ve morbitide nedenidir.

B) Kronik Komplikasyonları:

Tip 1 ve Tip 2 diabetiklerde uzun süren metabolik dekompanasyon makro ve mikrovasküler komplikasyonlara neden olur (33).

a) Makrovasküler Komplikasyonlar (MVK):

DM'un makrovasküler komplikasyonları ilerlemiş ateroskleroza sekonder olarak olarak gelişirler (47). Aterosklerozda rol oynayan diabete özgü diğer faktörler arasında da fibrinojen düzeylerinde artış, trombosit hiperagregasyonu, trombositlerin ve tromboksan üretimindeki artış, lipoprotein glikolizasyonu ve proteinüri sayılabilir. Patolojik özellikleri bakımından nondiabetiklerde de gözlenen kardiovasküler değişikliklerden farklılık göstermemekle birlikte, bu değişiklikler diabetik hastalarda daha erken yaşlarda ortaya çıkar, daha süratli ve agresif ilerler. Tip 2 diabetiklerde MVK ölümlerin %80 nedenidir ve bunların da %60 koroner kalp hastalığındandır. Özellikle insülin rezistansının bulunduğu Tip 2 DM'da hiperinsülinemi, muhtemelen düz kas hücresi proliferasyonunu stimüle ederek, makrovasküler hastalık oluşumunda etkili olmaktadır. Hipertansiyon prevalansı tip 2 diabetiklerde en az 2 kat daha fazladır. Çünkü bu hastalarda obezite ve insülin rezistansı sıklıkla diabete eşlik eder. Bu hastalarda hipertansiyon iyi bir şekilde tedavi edildiği takdirde MVK'a ait morbitide ve mortalitenin önemli derecede azaldığı UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)'de gösterilmiştir (48, 49, 50).

Diabetin makrovasküler komplikasyonları başlığı altında 3 ana patoloji incelenmektedir:

- 1) Diabetik kalp hastalığı
- 2) Periferik arter hastalığı
- 3) Serebrovasküler hastalık

Diabetik kalp hastalığı: koroner kalp hastalığı, diabetik kardiyomiopati ve diabetik kardiyovasküler otonom nöropati şeklinde olabilir.

Periferik arter hastalığı: diabetiklerde bacak ve ayak amputasyonları 5 kat daha fazladır. Diz altındaki ufak ve orta çaplı damar lezyonları, mikrovasküler hastalık ve nöropati ile birlikte gangren oluşumu kolaylaştırır.

Serebrovasküler hastalık: beyin kan akımını sağlayan büyük damarlar, ateroskleroz nedeniyle değişikliğe uğrar, bu damarlarda trombüs oluşumu, diabetiklerde hiperkoagülabilite yaratan faktörlerin de yardımıyla daha sık görülür. DM'da trombotik inme riski 2-6 kat artmıştır. Diabetiklerde inmeler daha ölümcül olmakta ve daha fazla sekel bırakmaktadır. Kanama tipi inmeler, diabetik hastalarda %8 oranındadır (33, 34).

b) Mikrovasküler Komplikasyonlar:

Proteinlerin nonenzimatik glukolizasyonu, poliolmiyoinositol yolunun yoğun çalışması, hiperfiltrasyon ve hipertansiyon gibi hemodinamik değişiklikler, endotel, endotelin destekçisi dokular ve ekstrasellüler matriksin primer bozuklukları, koagülasyon sistemi ve büyüme faktörlerine ait anormallikler gibi patogenik mekanizmalar diabetik mikrovasküler komplikasyonların oluşmasına yol açar.

Diabetik Nefropati:

İlk defa 1936'da Kimmelstiel ve Wilson tarafından tanımlanan diabetik nefropati diabetin en ciddi komplikasyonlarından biridir. Hastaların %35'i son dönem böbrek hastalığı geliştirerek dializ ve renal transplantasyon gerektirirler. Tip 1 DM'u olanlarda proteinürisi olanların 40 yıl sonra sağ kalma olasılıkları %10 iken, olmayanlarda bu olasılık %70'dir. Makroproteinürisi olan diabetik hastaların %50'si 10 yıllık izlemde ölürken, olmayanlarda ölüm oranı %2'dir (51).

Eski epidemiyolojik çalışmalarda diabetik hastalarda nefropati insidansının oldukça yüksek olduğu bilinmekteydi (52). Daha yeni çalışmalarda bulunan insidans muhtemel metabolik kontroldeki gelişmelere ve özellikle de hipertansif ilaç kullanımına bağlı olarak daha düşüktür (53).

Risk faktörleri:

1) Irk: Pima kızılderilileri, Amerika'da yaşayan zenciler, Meksikalılar, Hintliler ve Karayibliler'de diğer toplumlara ve beyaz ırka göre daha fazladır.

2) Cinsiyet: Tip 1 DM'de erkeklerde 1.7 kat fazla, tip 2 DM'de erkeklerde 5 kat fazla

3) Diabetin başlama yaşı: 11-20 yaş arasında ortaya çıkan tip 1 DM'li hastalarda risk daha fazladır (\uparrow Growth Hormon, IGF \Rightarrow \uparrow glomerül hipertrofisi). Ayrıca testesteron ve prorenin düzeyleri ile glomerül hipertrofisi ilişkili bulunmuş.

4) Genetik yatkınlık: Anne ve babası tip 1 DM'li veya ikiz kardeşinde diabetik nefropati saptanan hastalarda risk artmıştır.

5) Diabetin süresi: Nefropati ilk 5 yılda nadirdir. 14-16 yıllık diabet süresinde nefropati gelişme riski pik yapar (48).

Hastalarda retinopati, nöropati, periferik vasküler hastalık, sol ventrikül hipertrofisi, sessiz iskemik kalp hastalığı varlığında nefropati için risk faktörleridir.

Diabetik Nefropatinin fizyopatolojisi:

Hiperglisemik ortamın böbrekteki etkilerini açıklamak için çeşitli biyokimyasal mekanizmalar öne sürülmüştür. Bunları şu şekilde açıklamak mümkündür:

-Glukoz toksisitesi

-Nonenzimatik protein glikolizasyon ürünleri

-Anormal polyol yumağı

-Glukozun yaptığı;

- Vasküler düz kasta artmış CPK (kreatin fosfokinaz)
- Büyüme faktörleri (TGF-beta 1, vasküler endotelyal büyüme faktörleri gibi)
- Artmış hücre dışı matriks yapımı

Metabolik kontrol değişmeden glomerüler hipertansiyonun ortadan kaldırılması (düşük proteinli diyet ve ACE inhibisyonu ile), kontrolsüz diabetik hayvanlarda sadece albüminüri gelişimini önlemez, glomerüler histolojik değişikliklerin oluşmasını da geciktirebilir (54).

Nefropatinin genetik patogenezinde en sık araştırılan gen ACE geni olmuştur. Bazı gruplar bu gen polimorfizmi ile nefropati oluşumu arasında ilişki göstermişlerdir.

Nefropatinin evreleri:

Böbreklerde diabete bağlı erken fizyolojik değişiklikler olarak artmış glomeruler filtrasyon hızı (GFR), büyümüş böbrekler ve geniş glomerüluslarla birlikte olan hiperfiltrasyon bulguları vardır. Bu bozukluklar titiz bir diabet kontrolü ile düzeltilebilir. Diabetik nefropatinin normal böbrek fonksiyonundan son evre böbrek yetersizliğine kadar giden evreleri vardır (53);

1. Hiperfiltrasyon ve hipertrofi evresi: Diabetin tanısının konduğu anda mevcuttur. GFR %20-40, böbrek plazma akımı %9-14 ve idrar albümin atılımı artmış olarak bulunur. GFR >150 mg/dl 'dır ve glomerüllerde hafif bir büyüme vardır. Bu devre 2 yıl kadar sürer.

2. Sessiz devre: Hastaya insülinin başlanmış olduğu bu devrede kan glukozunun vasat seyri ile 10-15 yıl kadar sürer. GFR hala yüksektir, kan basıncı ve idrar albümin atılımı normaldir. Glomerül bazal membranında kalınlaşma, mezengium hacminde artma izlenir.

3. Başlangıç nefropati devresi: Mikroalbüminüri (albümin atılım hızı 20-200mcg/dk) kalıcı hale gelmiştir. Devamlı mikroalbüminüri diabetin başlangıcından itibaren 6-15 yıl sonra başlar. Mikroalbüminüri kan basıncında hafif fakat fark edilir bir yükselme ile birlikte. GFR 130 ml/dk'lara inmiş olmasına rağmen hala normalin hafif üzerindedir. Tanısını doğrulayabilmek için 6 ay boyunca yapılmış en az 2-3 ölçümde mikroalbüminüriyi gösterebilmek gereklidir. Bu devre 10-20 yıl kadar sürer.

4. Azotemik devre: Yerleşik nefropati mevcuttur. Hipertansiyon belirgindir. Proteinüri yılda %15-40 civarında artar ve GFR yılda 10 ml/dk azalır. Glomerüler kapiller bazal membranda kalınlaşma, kapillerin mezanjial genişleme sonucu ezilmesi ve buna bağlı olarak glomerüllerin tahribatı görülür. Tedavi edilmezse terminal dönem böbrek yetmezliği devamlı proteinürinin 7. yılında kendini gösterir.

5. Üremik devre: Terminal dönem böbrek yetmezliği gelişmiştir. Albüminden daha büyük proteinlerin, örneğin beta 2 mikroalbüminin atılımı söz konusudur. GFR 1-10 ml/dk'dır. Ağır

hipertansiyon, üre ve kreatinin yüksekliği vardır. Hipoalbüminemi, yaygın ödem ve nefrotik sendrom tablosuyla birlikte olabilir.

Diabetik nefropatinin tedavisinde; normoalbüminürik risk altındaki hastalar, mikroalbüminürik diabetik hastalar ve aşık diabetik nefropatili hastalar ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Üriner albümin atılımının derecelendirilmesi Tablo 7’de gösterilmiştir. Normoalbüminürik risk altındaki hastalarda glisemik kontrolün temini ve varsa hipertansiyonun agresif şekilde tedavisi gereklidir. Normoalbüminüriye karşın ACE İnhibitörlerinin kullanılmasının diabetik nefropati progresyonunu geçiktirdiği gösterilmiştir (50).

Tablo 7. Üriner albümin atılımının derecelendirilmesi

Albüminüri	Mg/dl
Normal	<30
Mikroalbüminüri	30-299
Makroalbüminüri	>300

Diabetik nefropatili hastalar, normalde bir çok diğer komplikasyona sahiptir ve nefropati evresi ilerledikçe problemler artar. Hepsinde sıklıkla proliferatif olan retinopati mevcuttur. Çok büyük bir kısmında koroner arter hastalığı vardır ve bundan kaynaklanan ölüm riski proteinürisi olmayan hastalara göre bir çok kez daha yüksektir (48). Son yıllarda yapılan bir çok çalışmada gösterilmiştir ki mikroalbüminüri varlığı diabetik hastalarda iskemik kalp hastalığı gelişme riski ile çok yakından ilgilidir (55, 49, 50, 56, 57).

Mikroalbüminüri:

Üriner albümin ekskresyonunun sürekli olarak 20-200 mcg/dk veya 30-300 mg/24 saat sınırları içinde yükselmiş bulunması olarak tanımlanır. Bu değer hiperglisemi, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, üriner enfeksiyon, aşırı egzesiz gibi faktörlerden etkilenebilmektedir. Mikroalbüminürinin varlığının tip 1 DM’ta klinik olarak açık nefropatiye ilerleme oranında artış ve tip 2 DM’ta mortalite artışı (esas olarak kardiyovasküler hastalık nedeniyle) ile bağlantılı olduğu

gösterilmiştir (58). Araştırmalar mikroalbuminüri olan hastaların %80'inden fazlasının 10 yıl içerisinde klinik nefropati döneminde geçtiğini göstermiştir (59, 60).

Mikroalbuminürinin erken diabetik nefropatinin bir belirleyicisi ve bunun ardından ileride gelişebilecek klinik nefropatinin önceden habercisi olduğunun gösterilmesinden sonra diabetik nefropatinin ilerleyişinin yavaşlatılmasına yönelik çabalar harcanırken, şimdi bir çok klinik çalışma erken diabetik nefropatinin geri çevrilmesine, hatta hiç oluşmadan önlenmesine yöneliktir (59).

İnatçı mikroalbuminüri olan normotansif tip1 ve tip 2 diabetik hastalar üzerinde yapılan randomize klinik çalışmalar anjiyotensin konverting enzim (ACE) inhibitörlerinin üriner albümin atılım hızını azalttığını ve klinik olarak açık diabetik nefropatiye doğru ilerlemeyi geciktirdiğini, hatta önleyebildiğini göstermektedir (61, 62, 63).

Mikroalbuminüri diabet dışındaki bazı klinik durumlarda da ortaya çıkabilir. Bunların en başında hipertansiyon gelmektedir. Diabetik olmayan hastalarda da mikroalbuminüri mevcudiyeti kardiyovasküler hastalık riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur (64).

Diabetik nefropatinin erken evrelerinde hipertansiyon gelişebileceği gibi, hipertansif hastalarda da diabetik nefropati gelişme hızı artar. Etkili antihipertansif tedavi diabetik nefropati gelişme hızını yavaşlatır ya da durdurur. Nefropati diabet ve glikoz tolerans bozukluğu ile hipertansiyon tabloları arasında, çoğu kez hangisi etkendir hangisi etkilenendir ve hangisi sonuçtur bağlantısını çözmek genelde mümkün olamamaktadır (62).

Diabetik Retinopati:

Diabet gelişmiş ülkelerde 20-75 yaş arasındakilerde başlıca amaroz nedenidir. Diabetik retinopatinin derecesi diabetin tipinden bağımsız olarak hastalığın süresi ile orantılı olarak artar. Başlıca nonproliferatif ve proliferatif retinopati olarak sınıflandırılabilir (63).

Diabetik nonproliferatif retinopati basit ve background retinopati adını da alır. Hastalığın prevalansı yaşla artar. Damarlarda konstriksiyon, dilatasyon, kıvrıntılar, nokta şeklinde retinal kanamalar, mikroanevrizmalar, çizgisel veya alev şeklinde preretinal kanamalar ve sert ya da yumuşak eksüdalar vardır. Retinal iskeminin artması ile nonproliferatif lezyonlar daha da ilerler ve

damarsal değişiklikler, preproliferatif devreye geçiş ve 1-2 yıl içinde oluşacak proliferatif retinopatinin habercileridir (65).

Proliferatif retinopati, diabetik oftalmopatinin en ciddi komplikasyonudur ve vitreusda kanama, retinal dekolman ve amaroze riski artar. Proliferatif retinopatinin başlangıcından itibaren 5 yılda, tip 1 DM’da %40 ve tip 2 DM’da %60 amaroze gelişir.

Diabetik retinopati tanısında floresan anjiyografi en hassas yöntemdir. Medikal tedavi kan glukozunun kontrolü ile kısıtlıdır. Hipertansiyon varsa agresif olarak tedavi edilmelidir. Retinal fotokoagülasyon en çok uygulanan tedavi yöntemidir (62).

Diabetik Nöropati:

Tip 2 DM hastalarında tanı sırasında %7-8 diabetik nöropati vardır. Semptomatik yaşam kalitesini bozan nöropati diabetik hastaların %50’sinde mevcuttur. Diabetik nöropatinin mononöropati vazonervorumların hastalığının neden olduğu, otonom nöropati ve polinöropatinin ise metabolik nedenlerle oluştuğu kabul edilmektedir. Sensoryel bozukluk nedeni ile, anestezi veya hipoestezi, vibrasyon ve pozisyon duyusunda kusur vardır. Bu his kusuru, eklemlerde ve ayak dokularında zedelenmelere neden olarak, diabetik ayak ve Charcot eklemi denilen tablonun oluşmasını sağlar (48).

Glisemik kontrol semptomatik rahatlama sağlar, nöropatinin ilerlemesini yavaşlatıp durdurabilir. Ağrılı nöropati ilerlemesini önce analjeziklerle tedavi edilir. Fenitoin ve karbamezepin fazla etkili bulunmamıştır, amitriptilin kullanılabilir.

C-Reaktif Protein(C-RP): C-RP ilk kez 1930’da Tillet ve Frances tarafından, pnömokokkal pnömonili bir olgu sunumunda, streptococcus pnömonia’nın polisakkarit C’si ile presipitat oluşturan bir madde olarak tanımlanmıştır. Daha sonra bunun pnömokokkal pnömoniye özgü olmadığı ve diğer akut enfeksiyonlarda da görülebileceği anlaşıldı. C-RP pentamerik bir protein olup, tüm insanların plazmasında eser miktarda bulunur. Gerçek işlevi bilinmemesine karşın, önemli tanıma ve aktivasyon özellikleri gösterir. C-RP tarafından tanınan ligandlar; doku yıkımlarında açığa çıkan fosfokolin ve diğer fosfolipidler ve histon proteinleri gibi hücre

komponentleridir. C-RP, klasik kompleman yolunu aktive edebilme ve hem pro hem antiinflamatuvar yolaktaki immün sistem hücrelerinin Fc-gama reseptörüne bağlanarak onlarla etkileşebilme ve davranışlarını modüle edebilme özellikleri gösterir (64). C-RP bakteriyel enfeksiyon, inflamasyon, doku nekrozu ve travmaya yanıtta karaciğer tarafından IL-6 ve diğer sitokinler uyarısı ile akut faz göstergesi olarak üretilir. Doku incinmesinin ilk 4 saati içinde (6-10 saat) yükselmeye başlar (64). Bu süre, molekülün sentezi için geçen süredir ve bu da karaciğer deposunun olmadığını gösterir (66). Yoğunluğu insanlardaki 19 saat gibi kısa bir yarı ömründen dolayı ancak 24-72 saatte doruk düzeye ulaşır. Plazma düzeyi 100-1000 kat artabilir (67).

İnflamatuvar aktivitede azalmayı takiben C-RP plazma düzeyi hızla azalır. İnsanlarda, C-RP'nin katabolizmasının, onun serum yoğunluğundan bağımsız olduğu ve Romatoid artrit, Sistemik lupus eritematozis veya enfeksiyon gibi inflamatuvar hastalığın varlığı ile etkilenmediği gösterilmiştir. C-RP'nin dolaşan yoğunluğu yalnızca sentez hızı ile, yani inflamatuvar uyarının boyutu ile ilgilidir (67). C-RP serum düzeyi immünoassay ve nefelometre ile ölçülür (68).

Bazı laboratuvarların C-RP yoğunluğu mg/l bazı laboratuvarların ise mg/dl verebileceğinin hekim farkında olmalıdır. Sınırları oldukça değişken olup 0.068-8 mg/l (ortalama 0.58) arasında değişir. Görünürde sağlıklı erişkinlerin çoğu 2 mg/L'den az serum C-RP düzeylerine sahiptir ama, 10 mg/L değerler de olmaz değildir. Genelde 10 mg/L üzerindeki değerler anlamlı inflamasyonu düşündürür. C-RP'nin 10-100 mg/L arasındaki yoğunluğu orta derecede artışı, 100mg/L üzerindeki değerler belirgin artışı gösterir. Çok yüksek (>150-200 mg/L) C-RP düzeylerine sahip olguların çoğu bakteriyel enfeksiyona sahiptir (64).

Bazı yazarlar; hafif enfeksiyonların 10-40 mg/L arası C-RP düzeyleri ile birlikte olduğunu, akut enflamasyon ve orta derecede bakteriyel enfeksiyonların 40-200 mg/L ve şiddetli bakteriyel enfeksiyonların ise 300 mg/L üstünde C-RP düzeyleri ile birlikte olabileceğini belirtirler. İnsülin direnci ve diabetes mellitusda serum C-RP düzeyi normal veya hafif artmıştır (<10 mg/L).

Fibrinojen: Hemostazda, doku onarım ve yara iyileşmesinde önemlidir. Plazma düzeyi 200-400 mg/dl 'dir. Akut faz yanıtı olarak ilk düşünülecek test değildir. Yangıda geç yükselmesi, yarı

ömürü uzun olduğu için yangı geçtikten sonra hemen düşmemesi, donmuş plazmada stabilitesi bozulduğu için saklanmış plazmada bakılamaması dezavantajdır. Yangıda fibrinojen düzeyinin yükselmesi, eritrosit sedimentasyon hızındaki yükselmeden sorumlu faktörlerden biridir (69).

VI. Diabet ve Hipertansiyon:

Hipertansiyon ve diabetes mellitus, her biri toplumda sık görülen ve önemli komplikasyonları olan hastalıklardır. Diabetiklerin %20-%60' ı aynı zamanda hipertansiftir. Tip 1 diabetes mellituslu hastaların %30'unda, tip 2 diabetes mellituslu hastaların %50' sinde hipertansiyon olduğu bildirilmektedir (70).

Diabet ve hipertansiyon birlikteliği hedef organ hasarı riskini çok arttırır. Diabetik komplikasyonların %35-70' inden hipertansiyonun sorumlu olduğu ileri sürülmektedir (70). Hipertansiyon ve diabet birlikte bulunduğu mikrobüminüri (MAU), sol ventrikül hipertrofisi, miyokard infarktüsü ve diğer kardiyovasküler olayların oranı iki kat artar. (71, 72)

Diabette hipertansiyon patogenez ve prevalansı üniform değildir (Tablo 8). Tip 1 diabette hipertansiyon, hastalığın ortaya çıkışından yıllar sonra gelişir ve diabetik nefropatinin ortaya çıktığına işaret eder. Tip 2 diabette ise hipertansiyon hipergliseminin ortaya çıkışından yıllar veya dekadlar önce başlayabilir (71, 72, 73, 74).

Diabetik hipertansiyonda vücut total değiştirilebilir sodyumu artmıştır, renin-anjiyotensin sistemi aktivitesi ise düşük veya normaldir. Sonuçta ekstraselüler sıvı hacminin ve periferik damar direncinin arttığı bir hipertansiyon tablosu ortaya çıkar (75).

Tablo 8. Diabetes mellitusta hipertansiyon tipleri.

Tip 1 diabetes mellitus	Tip 2 diabetes mellitus
Renoparenkimal hipertansiyon	Primer hipertansiyon
	Renoparenkimal hipertansiyon
	Renal arter stenozu
	Endokrin hipertansiyon (Cushing, feokromositoma)
	Pseudohipertansiyon
Supin hipertansiyon-ortostatik hipotansiyon	

Diabetik hipertansif hastalarda ACE inhibitörleri, ARB, beta blokerler ve diüretikler birinci basamak tedavi ajanlarıdır. Ek ilaçlar bu sınıflardan veya diğer ilaç sınıflarından seçilebilir. Mikroalbuminüri veya klinik albuminüri olan hipertansif hastalarda kontrendikasyon olmadığı sürece ACE inhibitörü veya ARB kullanılmalıdır. Mikroalbuminüri veya aşikar nefropatisi olan ancak ACE inhibitörü veya ARB'yi tolere edemeyen vakalarda, dihidropiridin grubundan olmayan kalsiyum kanal blokerleri (verapamil, diltiazem) kullanılabilir.

VII. Sol Ventrikül Hipertrofisi:

Sol ventrikül hipertrofisi (LVH) ciddi bir durumdur ve koroner arter hastalığı gelişimi, kalp yetersizliği, ani kardiyak ölüm ve mortalite ile sıkı bir ilişki içindedir (76, 77, 78, 79). Ayrıca sol ventrikül hipertrofisinin geriletilmesi tüm nedenlerde ve kardiyovasküler mortalitede azalma ile de bağlantılıdır.

Kardiyak büyümenin uzun dönem egzersize yanıt olarak gerçekleştiği görüşü yaklaşık yüz yıl kadar önce ortaya atılmıştır ve tamamıyla fizyolojik bir cevap olduğu düşünülmüştür.

Çok daha sonraları bu teori geliştirilmiş ve LVH'nin erken (fizyolojik) formdan geç (patolojik) forma kadar değişen bir süreç olduğu görüşü ileri sürülmüştür (Tablo 9) (80). Sol Ventrikül Duvar Kalınlığı: Patolojik ve fizyolojik sol ventrikül hipertrofisini tanımlamada en önemli olan faktör sol ventrikül duvar kalınlığıdır. Atletlerde hem interventriküler septum kalınlığı hem de arka duvar kalınlığı artmıştır. Ancak bu artış ortalama %10-15 kadardır ki bu da duvar kalınlığındaki sadece 1 mm'lik bir artışı yansıtır (81). Atletlerin sadece %2' sinde interventriküler septum kalınlığı ≥ 13 mm' dir (82). Çoğunda septal kalınlığın posterior duvar kalınlığına oranı normal sınırlardadır (≤ 1.3) (81).

LV duvar kalınlığı, belirtilmiş bir asimetri olmadıkça M-mode ekokardiyografi ile ölçülmelidir. Bu LVM ve LVMI'nin Penn formülüne göre hesaplanmasına olanak verir. Eğer belirgin bir asimetri söz konusu ise iki boyutlu ekokardiyografi tekniğine başvurulur (83).

Tablo 9. Fizyolojik ve patolojik sol ventrikül hipertrofisinin ekokardiyografik ayrımı.

F		P
İ	interventriküler septum kalınlığı ≤ 13 mm' mi?	A
Z	sol ventrikül kitlesi < 134 g/m ² (erkek), < 110 g/m ² (kadın) mı?	T
Y	diyastolik fonksiyon normal mi?	O
O	Akustik dansite ve koroner akım rezervleri normal mi?	L
L	V02 max > 50 ml/kg/dk' mı?	O
O	LVH antrenmanın bırakılması ile geriliyor mu?	J
J		İ
İ		K
K		
evet ----- hayır		

LVMI: LVM'in vücut alanına bölümüdür. Eğer interventriküler septum kalınlığı ≥ 13 mm ise LVMI hesaplanmalıdır. Çıkan sonuç erkeklerde >134 g/m² , kadınlarda >110 g/m² ise LVH' nin var olduğu söylenebilir (84). Ne yazık ki bu yaklaşık değerler yaş ve ırk gibi LVM'ini etkileyen faktörleri dikkate almamaktadır.

Sol ventrikülün internal ölçümleri: Laplace kanununa göre bir kürenin duvar gerilimi, o kürenin çapı ve içindeki basınç ile orantılıdır. Eğer kronik bir basınç artışı söz konusu ise septal ve serbest duvar kalınlıkları bu duvar gerilimini normalize etmek için artacaktır. Volüm yüklenmesinde septum ve serbest duvar kalınlıklarındaki artışla birlikte primer olarak ventriküler end-diyastolik boyutlarda artış söz konusu olur. Kavite büyüklüğündeki artış ve duvar kalınlığı kompensatuar mekanizmalardır. Ağırlık kaldırma gibi izometrik sporlarda aralıklı basınç yükselmesi, yüksek sistemik vasküler dirençle kombine olarak, LV kavite büyüklüğünde belirgin bir artışa yol açmadan septum ve arka duvar kalınlıklarında artış meydana getirir.

Sistolik kısalma fraksiyonu (FS), sistolik fonksiyonun objektif tahmin kriteri olarak kabul edilmektedir ve $[(LVDD-LVDS)/LVDD] \times 100$ formülü ile hesaplanmaktadır. $FS \leq \%25$ olduğu durumlarda sistolik disfonksiyon varlığı kabul edilmektedir (85).

Sol ventrikül kitlesi (LVM): LVM transtorasik ekokardiyografide Devereux' un klasik M mode formülü ya da iki boyutlu ekokardiyografi ile hesaplanabilir. Penn's formülü ile; $1.04[(STD+LVDD+PWTD)^3-(LVDD)^3]-13.6$ şeklinde hesaplanmaktadır (85). Fizyolojik sol ventrikül hipertrofinin üst sınırı olan LVM yaklaşık 500g olarak kabul edilmektedir (86).

MATERYAL VE METOD

2007 yılında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Poliklinikleri'ne başvuran, İç Hastalıkları Servisleri'nde yatarak tedavi gören ve Diabet Polikliniği'nden takipli olan eskiden tanılı veya yeni tanı almış oral antidiabetik veya insülin tedavileri almakta olan 40 tip 2 diabetes mellitus hastası çalışmaya alındı.

Çalışmaya Alınmama Kriterleri:

1. Çalışma sonuçlarını etkileyebilecek klinik yönden önemli özelliği olanlar (psikiyatrik bozukluklar, madde süistimali, malignitesi olanlar, inflamatuvar romatolojik hastalığı olanlar, inflamatuvar barsak hastalığı olanlar, otoimmün hastalığı olanlar gibi) ,
2. Gebelik ve laktasyon döneminde olanlar,
3. Diabetik nefropati dışında renal hastalığı olanlar, makroalbuminüri olanlar ve üriner sistem enfeksiyonu olanlar,
4. Çalışmaya alındığında akut rahatsızlığı olanlar,
5. Kontrolsüz hipertansiyonu olanlar veya tedaviye rağmen TA:160/100 mmHg ve üzerinde seyredenler,
6. Tanı konmuş koroner kalp hastalığı olanlar,
7. Konjestif kalp yetersizliği olanlar,
8. Belirgin aort darlığı olanlar.

Hastaların anamnezleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı, glisemik kontrolü değerlendirmek için açlık plazma glukozu, HbA1c düzeyleri, 24 saatlik idrarda mikroalbumin, C-RP, fibrinojen düzeyleri istendi. Tüm çalışma grubu için demografik bilgiler (yaş, cinsiyet), beden kitle indeksi, lipid parametreleri, hipertansiyon ve benzeri kronik bir hastalığın, akut bir enfeksiyonun eşlik edip etmediği kayıt edildi.

Hastaların gece boyunca 12 saatlik açlığın ardından kan örnekleri alındı. Plazma glukoz ölçümleri Olympus AU 2700 cihazı ile spectrophotometric yöntem ile, HbA1c aynı cihazda lateks aglütinasyon yöntemi ile ölçüldü. Hastaların üriner albumin atılım hızları Olympus AU 2700 cihazı

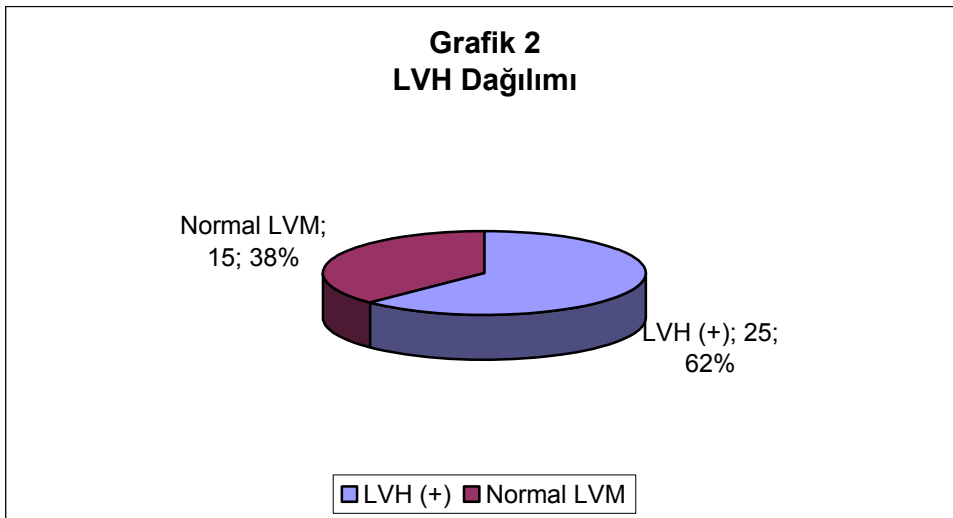
ile spektrofotometre yöntemi ile ölçüldü. Bu yöntemle göre albumin atılım hızı 300 mg/gün üzerinde olanlar makroalbuminürik, 30-300mg/gün arasında olanlar mikroalbuminürik, 30mg/gün değerinin altında olanlar normoalbuminürik olarak değerlendirildi. Fibrinojen AMAX 200 Amelung Coagülometre ile fotooptik yöntemle ölçüldü. Serum C-RP Dade Behring BNII cihazı ile nefelometrik yöntemle ölçüldü.

Daha sonra tüm hastalara Acuson Computer Sonography 128XPI IOc 2.5 mHz ekokardiografi cihazı kullanılarak ekokardiografi uygulandı. M-mode ve iki boyutlu ekokardiografi eşliğinde hastaların tümü aynı hekim tarafından değerlendirildi. Ekokardiografik olarak hastaların sol ventrikül hipertrofisi olup olmadığı değerlendirildi.

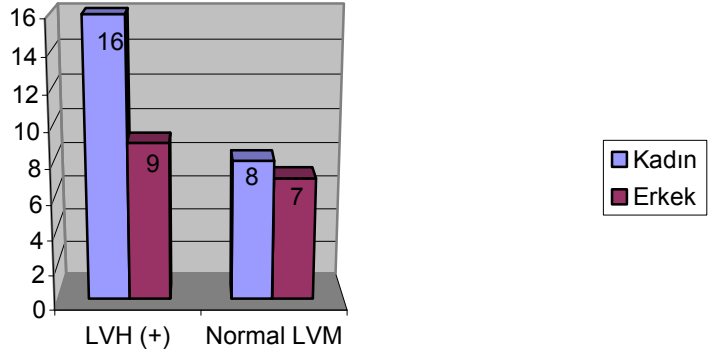
Tüm istatistiksel analizler “SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 13.0 for Windows” kullanılarak analiz edildi. İki grup arasındaki nicel değişkenlerin farkı incelerken ilgili değişkenin normal dağılıma uygun olup olmamasına göre (geniş saçılımlı olup olmaması) bağımsız gruplar için t testi veya Mann Whitney-U testi uygulandı. Değişken kategorikse kıkare testi yapıldı. Ayrıca dört grup kıyaslaması, Kruskal Wallis ve Bonfferoni düzeltmeli Mann Whitney ikili kıyaslamaları kullanılarak ve anlamlılık seviyesi düzeltilerek değerlendirildi. Tüm genel değerlendirmelerde anlamlılık seviyesi 0,05 alındı, $p < 0,005$ olması ileri derecede anlamlı ve $p < 0,001$ olması çok ileri derecede anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

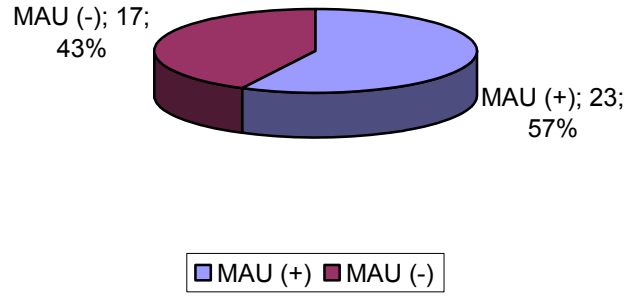
Çalışmamıza, yaş ortalamaları $61,77 \pm 11,41$ olan 40 tip 2 Diabetes Mellitus hastası alındı. Olguların 24'ü kadın, 16'sı erkekti (Grafik 1). Çalışmamıza alınan hastalar sol ventrikül hipertrofisi (LVH) ve mikroalbüminüri (MAU) varlığına göre ayrı ayrı gruplandırıldı. LVH varlığına göre yapılan grupta yaş ortalaması $60,72 \pm 11,82$ olan 25 (% 62,5) LVH hasta ve yaş ortalaması $63,53 \pm 11,01$ olan 15 (% 37,5) normal LVM hasta olduğu görüldü (Grafik 2). LVH grupta kadın/erkek oranı 16/9 iken, normal LVM grupta bu oran 8/7 idi (Grafik 3). MAU varlığına göre yapılan grupta ise yaş ortalaması $62,78 \pm 10,30$ olan 23 (% 57,5) MAU (+) hasta ve yaş ortalaması $60,41 \pm 13,07$ olan 17 (% 42,5) MAU (-) hasta olduğu görüldü (Grafik 4). MAU (+) grupta kadın/erkek oranı 15/8 iken, MAU (-) grupta bu oran 9/8 idi (Grafik 5).



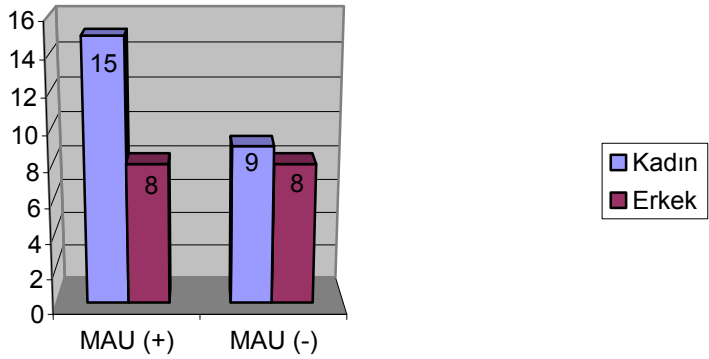
Grafik 3
LVH'ya Göre Cinsiyet Dağılımı



Grafik 4
MAU Dağılımı



Grafik 5
MAU'ya Göre Cinsiyet Dağılımı



Tablo 10. Sol ventrikül hipertrofisi (LVH) ve normal sol ventrikül kitlesi (LVM) olan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

	LVH (n=25)	Normal LVM (n=15)	istatistik	p
Yaş	60,72±11,82	63,53±11,01	t=0,75	0,46
BMI	30,84±6,64	26,23±2,25	t=-3,19	0,0003***
Sistolik Kan Basıncı	129,80±17,35	112,33±11,47	t=-3,83	0,0004***
Diastolik Kan Basıncı	83,20±10,30	72,33±6,51	t=-3,66	0,0007***
Plazma kreatinin	1,45±0,73	1,01±0,37	t=-2,15	0,037*
HDL Kolesterol	42,08±10,32	42,13±10,03	t=0,02	0,99
LDL Kolesterol	124,81±44,85	120,27±30,53	t=-0,35	0,73
HBa1C	8,11±1,37	7,74±2,24	t=-0,57	0,57
Trigliserid	172,52±98,80	134,00±59,72	z=-1,29	0,20
Fibrinojen	454,92±78,79	314,53±59,85	z=-4,49	<0,001***
CRP	13,57±11,40	9,06±7,46	z=-1,43	0,15
Mikroalbumin	105,38±195,32	42,57±72,32	z=-2,64	0,008*
Glukoz	159,76±58,15	135,13±64,78	z= -2,10	0,036*
Kadın %	64,0	53,3	$\chi^2=0,44$	0,50
Arteriyel Hipertansiyon %	80,0	26,7	$\chi^2=11,11$	0,001**
Antihipertansif Tedavi Alanlar %	72,0	26,7	$\chi^2=7,78$	0,005*

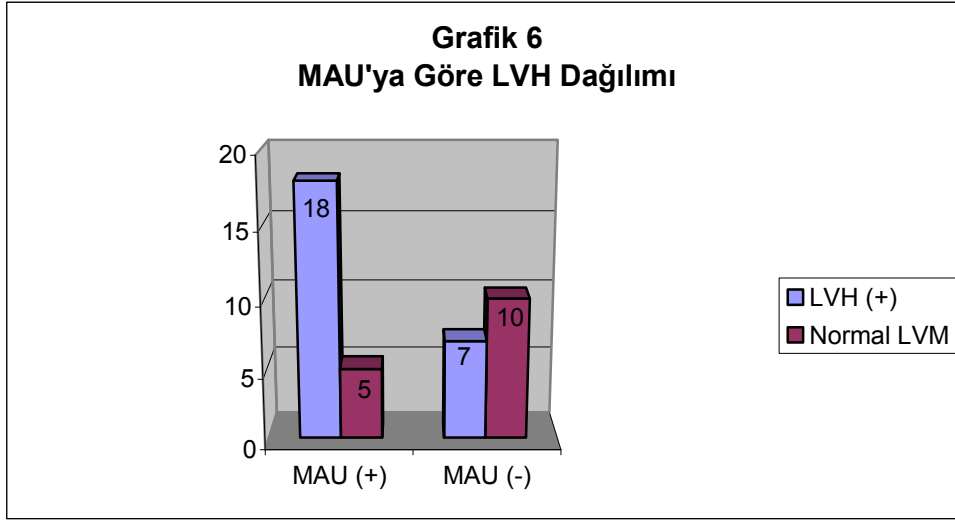
*p<0,05: anlamlı

**p<0,005: ileri derecede anlamlı

***p<0,001: çok ileri derecede anlamlı

LVH'ye göre yapılan gruplandırmada yaş açısından istatistiksel anlamlı fark olmadığı görüldü (p= 0,46). LVH hastaların % 64,0'ı normal LVM olan hastaların % 53,3'ü kadın olup iki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,50). Aynı grupta LVH (+) olanların % 80,0'i hipertansif iken normal LVM olanlarda bu oran %26,7 olup fark istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulundu (p=0,001). Yine bu grupta antihipertansif tedavi alanların oranı LVH (+) hastalarda %72,0, normal LVM hastalarda %26,7 olup fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,005). LVH (+) hastaların ortalama sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri normal LVM hastalara göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırasıyla p=0,0004 ve p=0,0007). BMI açısından karşılaştırıldıklarında LVH (+) hastaların ortalaması normal LVM hastalara göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p=0,0003). Fibrinojen düzeyleri açısından bakıldığında LVH (+) hastaların ortalaması

normal LVM hastalarinkine göre çok ileri derecede anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,001$). LVH (+) hastaların plazma kreatinin değerleri ortalaması normal LVM hastaların plazma kreatinin değerleri ortalamasından anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,037$). Glukoz değerleri açısından bakıldığında LVH (+) hastaların ortalama değeri normal LVM olanlara göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,036$). HDL, LDL, Trigliserid, HbA1c ve CRP düzeyleri ortalamaları kıyaslandığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 10)



Tablo 11. Mikroalbuminüri (MAU) (+) ve mikroalbuminüri (MAU) (-) gruplarda sol ventrikül hipertrofisi (LVH) ve normal sol ventrikül kitlesi (LVM) olan alt grupların klinik ve laboratuvar özellikleri

	Nonmikroalbuminürik MAU(-) (n=17)		Mikroalbuminürik MAU(+) (n=23)		Kruskal Wallis	
	LVH (n=7)	Normal LVM (n=10)	LVH (n=18)	Normal LVM (n=5)	KW- χ^2	P
Grup	1	2	3	4		
BMI	29,48±5,73	26,39±2,36	31,38±7,04	25,91±2,22	6,13	0,11
Fibrinojen	503,86±62,07	318,80±48,43	435,89±77,68	306,00±84,39	23,15	<0,001***♦
CRP	14,80±8,44	7,87±7,95	13,10±12,55	11,46±6,47	3,98	0,26
Plazma kreatinin	1,38±0,27	0,99±0,29	1,47±0,85	1,04±0,55	7,76	0,051
Total kol	172,57±34,51	181,00±31,33	213,44±54,67	203,40±52,10	5,07	0,16

* $p<0,05$: anlamlı

** $p<0,005$: ileri derecede anlamlı

*** $p<0,001$: çok ileri derecede anlamlı

♦Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney ikili kıyaslamalarında grup 1 ile 2; 2 ile 3; 1 ile 4 mukayese edildiğinde, farkları istatistiksel olarak anlamlıydı.

Hastalar MAU (+) ve MAU (-) olarak gruplandırıldı ve bu gruplar LVH varlığına göre alt gruplara ayrıldı (Grafik 6). Bu alt gruplar fibrinojen düzeyleri ortalamaları açısından kıyaslandığında:

- MAU (-) grupta LVH (+) olanların ortalama değeri normal LVM olanlara göre istatistiksel olarak çok ileri düzeyde yüksek bulundu ($p<0,001$).
- MAU (-) grupta LVH (+) olanların ortalama değeri, MAU(+) grupta normal LVM olanlara göre istatistiksel olarak çok ileri düzeyde yüksek bulundu ($p<0,001$).
- MAU(-) grupta normal LVM olanların ortalama değeri MAU (+) grupta LVH (+) olanlara göre istatistiksel olarak çok ileri düzeyde düşük bulundu ($p<0,001$).

Yukarıda bahsedilen alt gruplar BMI ve CRP değerleri ortalamaları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Plazma kreatinin değerleri ortalamaları karşılaştırıldığında hem MAU (+) hem de MAU (-) grupta LVH (+) olanların ortalama düzeyleri normal LVM olanlara göre daha yüksek bulunmakla birlikte aradaki fark istatistiksel anlamlılık sınırının altında saptandı ($p=0,051$) (Tablo 11).

Tablo 12. Mikroalbuminüri (MAU) (+) ve mikroalbuminüri (MAU) (-) gruplarda klinik ve laboratuvar özellikler

	Mikroalbuminürik MAU(+) (n=23)	Nonmikroalb. MAU(-) (n=17)	istatistik	p
Yaş	62,78±10,30	60,41±13,07	t=-0,61	0,54
BMI	30,19±6,67	27,66±4,23	z=-0,94	0,35
CRP	12,74±11,40	10,72±8,64	z=-0,60	0,55
Fibrinojen	407,65±94,65	395,00±107,60	z=-0,41	0,68
Total kolesterol	211,26±53,11	177,53±31,89	z=-2,18	0,03*
Kadın (%)	65,2	52,9	$\chi^2=0,61$	0,43
Arteriyel Hipertansiyon (%)	78,3	35,3	$\chi^2=7,51$	0,006*
Antihipertansif Tedavi Alanlar (%)	69,6	35,3	$\chi^2=4,63$	0,031*

* $p<0,05$: anlamlı

** $p<0,005$: ileri derecede anlamlı

*** $p<0,001$: çok ileri derecede anlamlı

MAU varlığına göre yapılan gruplandırmada MAU (+) olgularda total kolesterol düzeyi MAU (-) olanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p=0,03$). MAU (+) hastalarda arteriyel hipertansiyon ve antihipertansif tedavi alma oranları MAU (-) gruba göre anlamlı düzeyde daha yüksekti (sırasıyla $p=0,006$ ve $p=0,031$). Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark saptanmadı. MAU (+) ve MAU (-) gruplar arasında BMI, CRP ve fibrinojen düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 12).

TARTIŞMA

Diabetes mellitus insülin hormon sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin eksikliği veya etkisizliği sonucu oluşan hiperglisemi ile karakterize bir grup metabolizma hastalığıdır (10). Tüm dünyadaki diabetes mellitus olgularının yaklaşık %97'si tip 2 diabetes mellitustur (87). Tip 1 ve tip 2 diabetiklerde uzun süren metabolik dekompanseasyon, diabetik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı ve serebrovasküler hastalıktan oluşan makrovasküler ve diabetik nefropati, diabetik nöropati ve diabetik retinopatiden oluşan mikrovasküler komplikasyonlara neden olur. Tip 2 diabetiklerde makrovasküler komplikasyonlar (MVK) ölümlerin %80'ine neden olur. Bunların da %60'ı koroner kalp hastalığındandır. Koroner arter hastalığı gelişimi, kalp yetersizliği, aritmi ve ani kardiyak ölüm ile sol ventrikül hipertrofisi sıkı bir ilişki içindedir (76, 77, 78, 79, 88, 89).

Fibrinojen bir pro-trombotik faktör olup, endotelial disfonksiyonun markerı olarak kullanılmaktadır. CRP ise aterotrombotik mekanizmalar üzerindeki etkileri sebebiyle endotel hücre fonksiyonları ile ilişkilidir (90).

Tüm bu bilgiler ışığında, bu çalışmamızda tip 2 diabetik hastalarda ekokardiografik olarak tespit edilen sol ventrikül hipertrofisi (LVH)'nin sistemik inflamatuvar markerlar (CRP, fibrinojen) ile ilişkisini araştırmayı amaçladık. Bundan başka LVH ile mikroanjiopati ve endotelial disfonksiyonun göstergesi olan albüminüri arasındaki ilişkiyi inceledik.

Tip 2 diabetik 40 erişkinde ekokardiografik inceleme ile LVH olanların, fibrinojen ve albüminüri düzeylerinin LVH olmayanlara göre daha yüksek olduğunu gözlemledik. Ayrıca patolojik düzeyde albüminürisi olmayan olguların içinde LVH olanların fibrinojen düzeylerinin belirgin biçimde daha yüksek olduğunu izledik.

Lechi C ve ark. (91) yaptığı çalışmada diabetik olan hipertansif hastalarda fibrinojen değerlerinin diabetik olmayan hipertansif hastalara oranla daha yüksek bulunmuş olup hiperfibrinojeneminin vasküler hasarın, dolayısıyla komplikasyonların belirteci olabileceği yorumu yapmıştır.

Yine literatürde patolojik düzeyde albüminürisi olmayan tip 2 diabetik olguların içinde LVH olanların fibrinojen ve CRP değerlerinin bağımsız olarak ve belirgin biçimde daha yüksek olduğu bildirilmiştir (92).

Bu bilgiler ışığında bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak, bulgular LVH ile 'yükselmiş fibrinojen düzeyi ile gösterilen' hafif derecede inflamasyonun klinik albüminüri gelişimini önceden bildirebileceğini, LVH olan tip 2 diabetik hastaların (mikroanjiopatinin yokluğunda bile) LVH olmayanlara kıyasla aterotrombotik olaylar açısından daha yüksek risk taşıdığını düşündürdü. Ancak çalışmamızda patolojik düzeyde albüminürisi olmayan olguların içinde LVH olanların CRP değerlerinin normal LVM olanlara göre yüksek bulunmakla birlikte aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Literatür ile olan bu uyumsuzluğun nedeninin vaka sayımızdaki azlık olabileceği yorumuna gidildi.

Gomes M.B. ve ark. (93) yaptıkları çalışmada tip 2 diabetik hastalarda akut faz proteinlerinden fibrinojen ve CRP'nin mikroalbuminüri ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmamızda ise fibrinojen veya CRP'nin mikroalbuminüri ile ilişkisi gösterilememiş olup bulgular söz konusu literatür ile uyumlu değildir.

Obezite ve hipertansiyon çoğunlukla diabetik hastalarda birlikte bulunur ve her ikisi de sol ventrikül hipertrofisi gelişimine katkıda bulunan faktörlerdir. Framingham çalışması BMI'de 2 kg/m²'lik bir artışın sol ventrikül hipertrofisinin olasılık oranında 1,5 katlık artışa yol açtığını göstermiştir (94). Artmış BMI, LVH'nin güçlü bir belirleyicisi olup yağ dokusu, interlökin-6 ve tümör nekroz faktör- α başta olmak üzere çeşitli sitokinlerin üretim yeri olarak bilinmektedir (95). Bu nedenle artmış BMI'in, CRP ve fibrinojen düzeylerini etkilediğini vurgulamamız gerekir. BMI'in diyet yoluyla düşürülmesi sitokin seviyelerinin düşüşü ile ilişkilidir (96). Obezite, ayrıca insülin direnci ile ve bu yollarda sırasıyla inflamasyon ve pro-trombotik risk ile ilişkilidir (9, 97, 98, 99)

Palmieri ve ark. (92) tarafından 1299 tip 2 diabetik hasta ile yapılan çalışmada, patolojik düzeyde albüminürisi olan ve olmayan olguların içinde LVH olanların BMI değerleri ortalaması

normal LVM olanlardan istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar bulunmakla birlikte, bu gruplar arasında yapılan istatistiksel incelemede anlamlı fark saptanmadı.

Naidoo D.P. (100) tarafından 2002 yılında yapılan derlemede endotelial disfonksiyonun belirteci olan mikroalbuminürinin hipertansiyon ile ilişkisi bildirilmiştir. Bizim çalışmamızın sonuçları da benzer yönde olup hipertansif diabetik hasta grubunda albuminüri sıklığı ileri düzeyde anlamlı olarak saptandı.

Danbauchi S.S. ve ark. (101) tarafından yapılan bir çalışmada LVH olan diabetik olgularda sistolik, diastolik kan basınçları anlamlı olarak yüksek saptanmış olup bu hastalarda obezite ve hiperkolesterolemi de yüksek oranda görülmüştür. Lee TM ve arkadaşları da (102) yaptıkları çalışmada hiperkolesterolemi ile LVH arasındaki ilişkiye dikkat çekmiştir.

Bizim çalışmamızda da ekokardiografi ile LVH saptadığımız olgularda sistolik, diastolik kan basıncı ortalamaları ve BMI değerleri normal LVM olanlara kıyasla çok ileri derecede anlamlı olarak yüksek bulundu. LVH ile hiperkolesterolemi arasında ise anlamlı fark izlenmediğinden söz konusu literatür ile uyumsuz olduğu görüldü. Ancak mikroalbuminüri (MAU) ile hiperkolesterolemi arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki saptadık. Bizim bulgularımızın aksine Hashim R. ve arkadaşlarının (103) yaptıkları çalışmada tip 2 diabetik hastalarda MAU ile hiperkolesterolemi arasında ilişki saptanmamıştır.

Shetakova M.V. ve ark. (104) tarafından yapılan çalışmada endotelial disfonksiyonun göstergesi olan diabetik nefropatinin şiddeti ile, iskemik kalp hastalığı ve LVH'nın pozitif korelasyonu olduğu gösterilmiştir. Normal albuminüriden kronik renal yetmezliğe kadar olan dağılımda kardiyak patoloji sıklığının arttığı izlenmiştir. Rutter ve arkadaşları da (105) yaptıkları çalışma ile mikroalbuminüri ve LVH birlikteliğine dikkat çekmiştir.

Suzuki K. ve ark. (85) tarafından yapılmış olan çalışmada tip 2 diabetik hastalarda diabetik nefropatideki şiddetlenme ile LVH'nın artış gösterdiğinden hareketle albuminüri ve kardiyovasküler mortalite arasındaki mekanizmanın LVH gelişimi üzerinden olduğu yorumuna gidilmiştir. Bizim

çalışmamızın sonuçları da bu literatürle uyumlu olup LVH varlığı ile MAU arasında ileri düzeyde anlamlı ilişki saptadık.

Streja D. ve ark. (106) tarafından 202 tip 2 diabetik hasta ile yapılmış olan çalışmada MVK'u olan hastaların fibrinojen ve serum kreatinin değerleri MVK olmayanlara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunurken aynı gruplar arasında CRP değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızın sonuçları da bu literatür ile uyumlu olup fibrinojen değerleri istatistiksel olarak çok ileri düzeyde anlamlı, plazma kreatinin değerleri anlamlı düzeyde yüksek saptanırken CRP değerleri arasında anlamlı fark izlenmedi.

Özetle:

Çalışmamızda tip 2 diabetik hastalarda sol ventrikül hipertrofinin (LVH) mikroalbüminüri ve sistemik inflamatuvar markerlardan fibrinojen ile pozitif yönde ilişkisi tespit edildi. LVH ile CRP değerleri arasında ise anlamlı ilişki saptanmadı. Pro-trombotik faktör olan fibrinojen, endotelyal disfonksiyon belirteci olarak kullanılmakta olup çalışmamızda LVH olan hastalarda yüksek değerlerde olduğu tespit edildi. Bu bağlamda fibrinojenin diabetin makrovasküler komplikasyonlarının bir belirteci olarak kullanılabileceği düşünüldü. Tip 2 diabetik hastalarda LVH ile mikroanjiopati ve endotelyal disfonksiyonun göstergesi olan mikroalbüminüri arasında pozitif yönde korelasyon saptandı.

Sonuç olarak çalışmamızda tip 2 diabetik hastaların takibinde inflamatuvar markerların belirlenmesinin bu hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olan kardiyak ve renal komplikasyonların önlenmesi açısından önem taşıdığını göstermeyi amaçladık.

KAYNAKLAR

1. Vaccaro O, Stamler J, Neaton JD: Sixteen-year coronary mortality in black and white men with diabetes screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Int J Epidemiol* 27:636–641, 1998
2. Howard BV, Lee ET, Cowan LD, Devereux RB, Galloway JM, Go OT, Howard WJ, Rhoades ER, Robbins DC, Sievers ML, Welty TK: Rising tide of cardiovascular disease in American Indians: the Strong Heart Study. *Circulation* 99:2389–2395, 1999
3. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, O’Grady MJ, Lee ET, Welty TK, Fabsitz RR, Robbins D, Rhoades ER, Howard BV: Impact of diabetes on cardiac structure and function: the Strong Heart Study. *Circulation* 101:2271–2276, 2000
4. Liu JE, Palmieri V, Roman MJ, Bella JN, Fabsitz R, Howard BV, Welty TK, Lee ET, Devereux RB: The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 37:1943–1949, 2001
5. Vakili BA, Okin PM, Devereux RB: Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 141:334–341, 2001
6. Palmieri V, Celentano A, Roman JM, de Simone G, Lewis MR, Best L, Robbins DC, Howard BV: Fibrinogen and preclinical echocardiographic target organ damage: the Strong Heart Study. *Hypertension* 38:1068–1074, 2001
7. Ross R: Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 340:115–126, 1999
8. Maresca G, Di Blasio A, Marchioli R, Di Minno G: Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19:1368–1377, 1999
9. Hirano T, Kashiwazaki K, Moritomo Y, Nagano S, Adachi M: Albuminuria is directly associated with increased plasma PAI-1 and factor VII levels in NIDDM patients. *Diabetes Res Clin Pract* 36:11–18, 1997
10. Yenigün M, Altuntaş Y: Her yönüyle Diabetes Mellitus 2001

11. Alberti KGM, Zimmet PZ. For the World Health Organization Consultation, Definition, Diagnosis and Classification of DM provisional report of WHO Consultation. *Diabetic Med.* 1998;15:539-553
12. *Diabetes Care*, Volume 30, Supplement 1, January 2007 © 2007 by the American Diabetes Association
13. Atkinson MA, Maclaren NK: The pathogenesis of insulin dependent diabetes. *N. Engl. J. Med.* 331:1428-1436, 1994
14. Baekkeskov S, Neilsen JH, Marnier B, Bilde T, Ludvigsson J, Lernmark A: Autoantibodies in newly diagnosed diabetic children with immunoprecipitate human pancreatic islet cell proteins. *Nature* 298:167-169, 1982
15. Lu J, Li Q, Xie H, Chen Z, Borovitskaya AE, Maclaren NK, Notkins AL, Lan MS: Identification of a second transmembrane protein tyrosine phosphatase IA-2 Beta, as an autoantigen in insulin dependent diabetes mellitus: precursor of the 37-kDa tryptic fragment. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:2307-2311, 1996
16. Cantor AB, Krischer JP, Cuthbertson DD, Schatz DA, Riley WJ, Malone J, Schwartz S, Quattrin T, Maclaren NK: Age and family relationship accentuate the risk of IDDM in relatives of patients with insulin dependent diabetes. *J. Clin. Endocrinol Metab* 80:3739-3743, 1995
17. Huang W, Connor E, Dela Rosa T, Muir A, Schatz D, Silverstein J, Crockett S, She JX, Maclaren NK: Although DR3-DRQB1 may be associated with multiple component disease of autoimmune polyglandular syndromes, the human leukocyte antigen DR4-DRQB1*10302 haplotype is implicated only in beta cell autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab* 81:1-5, 1996
18. Zimmet PZ, Tuomi T, Mackay R, Rowley MJ, Knowles W, Cohen M, Lang DA: Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. *Diabet Med* 11:299-303, 1994
19. Banerji M, Lebovitz H: Insulin sensitive and insulin resistant variants in IDDM. *Diabetes* 38:784-792, 1989

20. Reaven GM, Bernstein R, Davis B, Olefsky JM: Nonketotic diabetes: insulin deficiency or insulin resistance. *AM J Med* 60:80-88, 1976
21. Turner RC, Holman RR, Matthews D, Hockaday TDR, Peto J: Insulin deficiency and insulin resistance interaction in diabetes: estimation of their relative contribution by feedback analysis from basal plasma insulin and glucose concentrations. *Metabolism* 28:1086-1096, 1979
22. Scarlett JA, Gray RS, Griffin J, Olefsky JM, Kolterman OG: Insulin treatment reverses the insulin resistance of type II diabetes mellitus. *Diabetes Care* 5:353-363, 1982
23. Wing RR, Blair EH, Bononi P, Marcus MD, Watanabe R, Bergman RN: Caloric restriction per se is a significant factor in improvements in glycemic control and insulin sensitivity during weight loss in obese NIDDM patients. *Diabetes Care* 17:30-36, 1994
24. Weir GC, Leahy JL: Pathogenesis of non insulin dependent diabetes mellitus. *Joslin's Diabetes Mellitus*. C Ronald Kahn, Gordon C Weir (Editors) 13th Ed. 1994, Lea and Febiger, USA, p240-264
25. Clark A, Charge SB, Badman MK, et al. "Islet amyloid polypeptide: actions and role in the pathogenesis of diabetes." *Biochem Soc Trans* 1996;24(2):594-9
26. Kissebah AH, Videlingum N, Murray R, Evans DF, Hartz AJ, Kalkoff RK, Adams PW: Relationship of body fat distribution to metabolic complication of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 54:254-260, 1982
27. Sakane N, Yoshida T, Umekawa T and et al. "Effects of Trp 64 Arg mutation in the beta3 adrenergic receptor gene on weight loss, body fat distribution, glycemic control and insulin resistance in obese type 2 diabetic patients." *Diabetes Care* 1997;20(12):1887-90
28. Girard J: Leptin links obesity and insulin resistance. *Diabetes and Metabolism* 1997;23(supp3):16-24
29. Uysal KT, Wiesbrock SM and Hotamisligil GS: Functional analysis of TNF receptors in TNF-alfa mediated insulin resistance in genetic obesity. *endocrinology* 1998;139(12):4832-7

30. Butkiewicz EK, Leibson C, O'Brien PC, Palumbo PJ, Rizza RA: Insulin therapy for diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 18:1187-1190, 1995
31. Umpierrez GE, Casals MMC, Gebhart SSP, Mizon PS, Clark WS, Phillips LS: Diabetic ketoacidosis in obese African-Americans. *Diabetes* 44:79-85, 1995
32. Haris MI: Impaired glucose tolerance in the U.S. population. *Diabetes Care* 12:464-474, 1989
33. Fujimoto WY, Leonetti DL, Kinyoun JL, Shuman WP, Stolov WC, Wahl PW: Prevalence of complications among second-generation Japanese-American men with diabetes, impaired glucose tolerance or normal glucose tolerance. *Diabetes* 36:730-739, 1987
34. Usitupa MIJ, Niskanen LK, Sitonen O, Voutilainen E, Pyörala K: Ten year cardiovascular mortality in relation to risk factors and abnormalities in lipoprotein composition in type 2 diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetologia* 11:1175-1184, 1993
35. Zimmet PZ: Kelly West Lecture 1991: challenges in diabetes epidemiology: from west to the rest. *Diabetes Care* 15:232-252, 1992
36. Haris MI, Couric CC, Reiber G, Boyko E, Stern M, Bennet P (Eds): *Diabetes in America*. 2nd ed. Washington DC, U.S. Govt. Printing Office, 1995 (NIH publ. no. 95-1468)
37. Newman B, Selby JV, Slemenda C, Fabsitz R, Friedman GD: Concordance for type 2 diabetes mellitus in male twins. *Diabetologia* 30:736-738, 1987
38. Barnett AH, Eff C, Leslie RDG, Pyke DA: Diabetes in identical twins. *Diabetologia* 20:87-93, 1981
39. *Diabetologia* 28:412-419, 1985
40. American Diabetes Association. (2004) Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 27 (Suppl 1): S15-S35
41. Couston DR: Gestational diabetes in diabetes in America. 2nd ed. Washington DC, U.S. Govt. Printing Office, 1995 (NIH publ. no. 95-1468), p. 703-717

42. Langer O, Rodriguez DA, Xenakis EMJ, McFarland MB, Berkus MD, Arrendondo F: Intensified versus conventional management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 170:1036-1047, 1994
43. Marquette GP, Klein VR, Niebly JR: Efficacy of screening for gestational diabetes. *Am J Perinatology* 2:7-14, 1985
44. Lucas MJ, Lowe TW, Bowe L, McIntire DD: Class A1 gestational diabetes: a meaningful diagnosis. *Obstet Gynecol* 82:260-265, 1993
45. Reaven GM, Olefsky J, Farquhar JW: Does hyperglycemia or hyperinsulinemia characterize the patient with chemical diabetes. *Lancet* i:1247-1249, 1972
46. Little RR, England JD, Wiedmeyer HM, McKenzie EM, Pettit DJ, Knowler WC, Goldstein De: Relationship of glycosylated hemoglobin to oral glucose tolerance: implications for diabetes screening. *Diabetes* 37:60-64, 1988
47. Diabetes Mellitus 2000, C.Yılmaz, T.Yılmaz, S.İmamoğlu
48. Taskiran M; Feldt Rasmussen B; Jensen GB; Jensen JS: Urinary albumin excretion in hospitalized patients with acute myocardial infarction. *Scand Cardiovasc j*, 32(3):163-6; 1998
49. McKenna K, Thompson C: Microalbuminuria a marker to increased renal and cardiovascular risk in diabetes mellitus. *Scott Med J*, 42(4):99-104; 1997
50. Rutter MK, McComb JM, Brady S, Marshall SM: Silent myocardial ischemia and microalbuminuria in asymptomatic subjects with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 83(1):27-31; 1999
51. Parving HH et al. Prognosis in diabetic nephropathy. *BMJ* 299, 1989
52. Cooper ME. Pathogenesis, prevention and treatment of diabetic nephropathy. *Lancet* 352:213, 1998
53. Martin B, Mattock, Nicholas J, Marrison: Prospective study of microalbuminuria as predictor of mortality in NIDDM. *Diabetes* 41, 736-41; 1992

54. Hodge AM, Dowse GK, Zimmet PZ: Microalbuminuria ,cardiovascular risk factors and insulin resistance in two populations with a high risk of type 2 DM, *Diabet Med*,13(5):441-9;1996
55. Savage S; Estacio RO; Jeffers B; Schrier RW:Urinary albumin excretion as a predictor of diabetic nephropathy, retinopathy and cardiovascular disease in NIDDM.*Diabetes Care* , 19(11):1243-8;1996
56. Mogensen C:Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and increased mortality ;*N Engl*,310:356-360;1984
57. Viberti GC et al:Microalbuminuria in essential hypertension diabetes mellitus *Journal of Hypertension* 14:89-93;1996
58. Parving HH; Microalbuminuria in essential hypertension and diabetes mellitus ,*Journal of Hypertension* 14:89-93;1996
59. Mathiesen ER, Oxenball B, Johansenk,Svendson PA, Deckert T:Incipient nephropathy in Type 1 Diabetes .*Diabetologia* 26:406-410,1984
60. Elving LD, Bakkeren JAJM, Jansen MJH,Kat angelino CM, Nobel E, Munster PJJ;Screening for microalbuminuria in patients with diabetes mellitus:Frozen storage of urine sample decreases their albumin content .*Cli Chem* 35(2):308-310;1989
61. Viberti G:Etiology and prognostic significance of albuminuria in diabetes .*Diabetes Care* 11:840-5;1988
62. Keen H, Chlouverakis C, fuller J, Jarrett RJ:The concommittants of raised blood sugar :studies in newly detected hyperglycemics.11. Urinary albumin excretion, blood pressure and their relation to blood sugar levels.*Guy's Hosp Rep* ,118:247-264;1969
63. Lawson PM, Champion MC, Canny C et al..Continuous subcutaneous insulin infusion does not prevent progression of proliferative and retinopathy .*BJO pht* 1982;66:762
64. Hobbs K: Laboratory evaluation .*Rheumatology Secrets* .Ed by Starling G West 2nd edition .Hanley –Belfus Inc.,Philadelphia ,2003,p.52

65. Graziella Bruno, MD; Paolo Cavallo-Perin,MD;Giuseppe Bargerò,MD;Milena Borra,MD; Nicola D'Errico,MD;and Gianfranco Pagano ,MD;Association of fibrinogen with Glycemic Control and Albumin Excretion Rate in Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Annals of Internal Medicine* 15 Oct 1996 Volume 125 Issue 8 pages 653-657
66. Ballau SP, Kushner I: Laboratory evaluation of inflammation .*Kelley's Textbook of Rheumatology* .Ed.by Haris Jr ED,Budd RC,Firestein GS,et al 7 th edition ,Vol 1,Elsevier Saunders,Philadelphia,2005,p720
67. Banks RE, Thompson D, Whicher JT, Bird HA:*Biochemistry.Oxford Textbook of Rheumatology*.Ed by Maddison PJ,Isenberg DA,Woo P,Glass DN.2nd edition .Vol 1 Oxford University Press New York ,1998,p.623
68. Ahmed AEE:Acute –phase proteins, Use And Interpretation of laboratory tests in rheumatology.Ed by Peter JB.2 nd.edition .*Specialty Laboratories Michigan* 1998,p.183,191
69. Emlen W:Laboratory evaluation .*Rheumatology secrets*,1997,sf:42-51
70. Arauz Pacheco C, Raskin P. Hypertension in diabetes mellitus. *End Met lin North Am* 25:,401-423, 1996
71. Sowers S.R, Ebstein M. Diabetes mellitus and associated hypertension, vascular disease and nephropathy, an update. *Hypertension* 26(part 1) :869-879,1995.
72. Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P: The treatment of hypertension in adult patients with diabetes (Technical Review). *Diabetes Care* 25:134-147,2002.
73. UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 317: 703-713,1998
74. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, Tuttle K, Douglas J, Hsueh W, Sowers J: Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. *Am J Kid Dis* 36:646-661,2000

75. Stern, N., Tuck, M.L.: Pathogenesis of hypertension in diabetes mellitus .in: Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management, second ed. Edited by J.H. Laragh and R.M. Brenner, Raven Press, Ltd., New York. 2301-2314,1995
76. Kannel WB. Left ventricular hypertrophy as a risk factor: the Framingham experience. J Hypertens 1991 ; 9(suppL): 53-8
77. Levy D. Clinical significance of left ventricular hypertrophy : insights from the Framingham Study. Cardiovasc Pharmacol 1991; 17: S1-6
78. Kannel WB, Gordon T, Castelli WP, et al. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. Ann Intern Med 1970; 72:813-22.
79. Kannel WB, Gordon T, Offutt D. Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram: prevalence, incidence, and mortality in the Framingham Study. Ann Intern Med 1969; 71:89105.
80. Weber KT, Clark WA, Janicki JS, et al. Physiologic versus pathologic hypertrophy and the pressure overloaded myocardium. J Cardiovasc Pharmacol 1987;10:S 37-50.
81. Maron BJ. Structural features of the athletic heart as defined by echocardiography. J Am CoU Cardiol 1986;7:190-203.
82. Pelliccia A, Maron BJ, Spataro A, et al. The upper limit of physiologic cardiac hypertrophy in highly trained elite athletes. N Engl J Med 1991 ;324:295-301.
83. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American society of echocardiography committee on standards, subcommittee on quantitation of two-dimensional echocardiograms. J Am Soc Echocardiogr 1989;2:358-67.
84. Hammond rw, Devereux RB, Alderman MH, et al. The prevalence and correlates of echocardiographic left ventricular hypertrophy among employed patients with uncomplicated hypertension. J Am CoU Cardiol 1986; 7:639-50.

85. K. Suzuki et al./ *Diabetes Research and Clinical Practice* 54(2001) 173-180
86. Pelliccia A, Maron BI Outer limits of the athlete's heart , the effect of gender, and relevance to the differential diagnosis with primary cardiac diseases. *Cardiol Clin* 1997;15:382-96.
87. Amos AF, McVarty DJ, Zimmot P, The rising global burden of diabetes and its complications:Estimates and protections to the year 2010,*Diabetic Made* 1997;14:7-55
88. Ayşe Özdemir, Hasan Hüseyin Telli, Ahmet Temizhan, Bülent B. Altunkeser, Kurtuluş Özdemir, Mete Alpaslan, Turgut Karabağ. Sol Ventrikül Hipertrofisi Hipertansif Hastalarda Ventriküler Aritmi Sıklığını Arttırıyor - Orijinal Araştırma. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2002; 4: 293-9.
89. Barthélemy B, Delarue J, Babuty D, Casset-Senon D, Marchal C, Fauchier L, Charniot JC, Fauchier JP, Cosnay P, Lamisse F.Cardiac abnormalities in a prospective series of 40 patients with type 2 diabetes *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2000 Mar;93(3):253-61
90. Devaraj S, Xu DY, Jialal I: C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation* 107:398–404, 2003
91. Lechi C, Gaino S, Zuliani V, Tommasoli RM, Faccini G, Fasson R, Arcaro G, Lechi A, Minuz P.Elevated plasma fibrinogen levels in patients with essential hypertension are related to vascular complications. *Int Angiol*. 2003 Mar;22(1):72-8
92. Palmieri V, Tracy RP, Roman MJ, Liu JE, Best LG, Bella JN, Robbins DC, Howard BV, Devereux RB; Strong Heart Study.Relation of left ventricular hypertrophy to inflammation and albuminuria in adults with type 2 diabetes: the strong heart study.*Diabetes Care*. 2003 Oct;26(10):2764-9
93. Gomes MB, Nogueira VG. Acute-phase proteins and microalbuminuria among patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2004 Oct;66(1):31-9
94. Levy D, Anderson KM, Savage DD, Kannel WB, Christiansen JC, Castelli WP. Echoardiographically detected LVH; prevalence and risk factors. The Framingham Heart Study. *Ann Int Med* 1998; 108: 7-13

95. de Simone G, Devereux RB, Kimball TR, Mureddu GF, Roman MJ, Contaldo F, Daniels SR: Interaction between body size and cardiac workload: influence on left ventricular mass during body growth and adulthood. *Hypertension* 31:1077–1082, 1998
96. Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, Esposito K, Marfella R, Cioffi M, D'Andrea F, Molinari AM, Giugliano D: Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation* 105:804–809, 2002)
97. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM: Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 102:42–47, 2000
98. Weyer C, Yudkin JS, Stehouwer CD, Schalkwijk CG, Pratley RE, Tataranni PA: Humoral markers of inflammation and endothelial dysfunction in relation to adiposity and in vivo insulin action in Pima Indians. *Atherosclerosis* 161:233–242, 2002
99. Campos SP, Baumann H: Insulin is a prominent modulator of the cytokine-stimulated expression of acute-phase plasma protein genes. *Mol Cell Biol* 12:1789–1797, 1992
100. Naidoo DP: The link between microalbuminuria, endothelial dysfunction and cardiovascular disease in diabetes. *Cardiovasc J S Afr.* 2002 Jul-Aug;13(4):194-9. Review
101. Danbauchi SS, Anumah FE, Alhassan MA, David SO, Onyemelukwe GC, Oyati IA: Left ventricular function in type 2 diabetes patients without cardiac symptoms in Zaria, Nigeria. *Ethn Dis.* 2005 Autumn;15(4):635-40
102. Lee TM, Chou TF, Tsai CH. Association of pravastatin and left ventricular mass in hypercholesterolemic patients: role of 8-iso-prostaglandin f₂alpha formation. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2002 Dec;40(6):868-74
103. Hashim R, Khalil-ur-Rehman , Ahmed TA, Mushtaq S, Zafar L, Attique M: Microalbuminuria and associated risk factors in type II diabetics. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2004 Feb;14(2):84-7

104. Shestakova MV, Iarek-Martynova IR, Ivanishina NS, Aleksandrov AA, Dedov II. Cardiorenal syndrome in type 1 diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction. *Kardiologiia*. 2005;45(6):35-41

105. Rutter MK, McComb JM, Forster J, Brady S, Marshall SM. Increased left ventricular mass index and nocturnal systolic blood pressure in patients with Type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria. *Diabet Med*. 2000 Apr;17(4):321-5

106. Streja D, Cressey P, Rabkin SW. Associations between inflammatory markers, traditional risk factors, and complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2003 May-Jun;17(3):120-7