

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**KÖTÜ GLİSEMİK KONTROLÜ OLAN TIP 2 DİYABETES  
MELLİTUS HASTALARINDA MİKROVASKÜLER  
KOMPLİKASYONLAR İLE KAROTİS İNTİMA MEDİA  
KALINLIĞI VE ENDOTEL FONKSİYONLARI  
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. MURAT YAĞMUR  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. İBRAHİM ŞAHİN**

**MALATYA-2010**

## İÇİNDEKİLER

<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	I
<b>TABLOLAR VE ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	II
<b>KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	III
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	3
<b>2.1. Diyabetes Mellitus</b> .....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Tanı ve Sınıflama.....	4
2.1.4. Diyabetik Hastaların Değerlendirilmesi.....	7
2.1.5. Diyabetes Mellitus Komplikasyonları.....	8
<b>2.2. Endotel Disfonksiyonu</b> .....	18
2.2.1. Endotel Disfonksiyonu ve Diyabetes Mellitus :.....	19
2.2.2. Akıma Bağlı Dilatasyon.....	20
2.2.3. Karotis İntima-Media Kalınlığı.....	22
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	26
<b>4. BULGULAR</b> .....	30
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	35
<b>6. ÖZET</b> .....	40
<b>7. SUMMARY</b> .....	42
<b>8. KAYNAKLAR</b> .....	44

## TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1.</b> Ön (yakın) ve Arka (uzak) Duvarın Ultrasonografik Görünümü.....	24
<b>Şekil 2.</b> Akıma Bağlı Dilatasyon Ölçümünün Şematik Gösterimi.....	28
<b>Şekil 3.</b> İntima-Media Kalınlığının Ultrasonografik Görünümü.....	28
<b>Şekil 4.</b> Makroalbuminüri ve Mikroalbuminüri Olanlar Arasında Akıma Bağlı Dilatasyon % Değerinin Karşılaştırılması.....	32
<b>Tablo 1.</b> Amerikan Diyabet Derneği'nin Etyoloji Ağırlıklı Sınıflaması.....	6
<b>Tablo 2.</b> Diyabet Takibinde Önerilen Glisemik Hedefler.....	7
<b>Tablo 3.</b> Hastaların ve Kontrollerin Demografik, Laboratuvar ve Ultrasonografik Verileri.....	31
<b>Tablo 4.</b> Mikrovasküler Komplikasyonlar ile Akıma Bağlı Dilatasyon % Değeri....	33
<b>Tablo 5.</b> Mikrovasküler Komplikasyonlar ile Karotis İntima-Media Kalınlığı.....	33
<b>Tablo 6.</b> Mikrovasküler Komplikasyonların Sayısı ile Klinik, Laboratuvar ve Ultrasonografik Veriler Arasındaki Korelasyon.....	34

## **SİMGELER VE KISALTMALAR**

<b>ABD</b>	:Amerika Birleşik Devletleri
<b>ADA</b>	: Amerikan Diyabet Derneği
<b>ADE</b>	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
<b>AGE</b>	: İleri Glikozilasyon Son Ürünleri
<b>DAG</b>	: Diaçilgliserol
<b>DM</b>	: Diyabetes Mellitus
<b>DN</b>	: Diyabetik Nefropati
<b>DR</b>	: Diyabetik Retinopati
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>FMD</b>	: Akıma Bağlı Dilatasyon
<b>GFH</b>	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
<b>IFG</b>	: Bozulmuş Açlık Glukozu
<b>IGT</b>	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
<b>KAH</b>	: Koroner Arter Hastalığı
<b>KİMK</b>	: Karotis İntima-Media Kalınlığı
<b>LDL</b>	: Low Density Lipoprotein
<b>MI</b>	: Miyokart Enfarktüsü
<b>NO</b>	: Nitrik Oksit
<b>OGTT</b>	: Oral Glukoz Tolerans Testi
<b>PKC</b>	: Protein Kinaz C
<b>T2DM</b>	: Tip 2 Diyabetes Mellitus
<b>TURDEP</b>	: Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu
<b>UKPDS</b>	: United Kingdom Prospektif Diyabet Çalışması
<b>US</b>	: Ultrason
<b>VEGF</b>	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tip 2 Diyabetes Mellitus (DM), yaygın aterosklerotik damar hastalığına, enflamatuvar ortama ve trombogeneze yatkınlık oluşturması bakımından tam bir vaskülopati durumudur. Mikro- ve makroanjyopatinin neden olduğu geç komplikasyonları, sağlık ve ekonomi açısından ciddi yükler getirir. İskemik olaylar, diyabet hastalarında mortalitenin en önemli nedeni olup; kardiyovasküler hastalık tip 2 diyabetlilerin %55'inde primer ölüm nedenidir (1). Bu nedenle, diyabetli hastaların kardiyovasküler komplikasyonların gelişimi açısından dikkatle izlenmeleri, risk faktörlerinin önceden belirlenerek mümkünse, tedavi edilmesi büyük önem taşımaktadır.

Endotel disfonksiyonu, aterosklerotik sürecin ilk basamağı olarak kabul edilir. Özellikle, son yıllarda yapılan çalışmalar, non-invazif metotlarla ortaya konulan endotel disfonksiyonunun, kardiyovasküler hastalıklarla doğrudan ilişkili olduğunu ve prognostik bir faktör olarak kullanılabileceğini göstermiştir (2). Diyabet, sadece büyük damarlarda endotel fonksiyonlarında bozulmaya neden olmaz, aynı zamanda küçük damarların endotel fonksiyonlarını da etkileyerek mikrovasküler komplikasyonların ilerlemesiyle açıkça ilişkilidir. Bu nedenle, diyabetik hasta grubunda kardiyovasküler komplikasyonların öngörülmesinde ve takibinde endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesi, endotel disfonksiyonuna yol açan faktörlerin belirlenerek tedavi edilmesi büyük önem taşımaktadır. Endotelyal yapıyı değerlendirmek için morfolojik, fonksiyonel ve biyolojik yaklaşımlar kullanılabilir. Endotel disfonksiyonu, çoğunlukla nitrik oksit (NO) kaybının aracılık ettiği, endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulması

olarak tanımlanabilir (3,4). Yüzeyel arterlerde, yüksek rezolüsyonlu ultrason (US) kullanılarak ölçülebilen ve reaktif hiperemi ile indüklenen akıma bağlı dilatasyon (Flow Mediated Dilatation-FMD), endotele bağlı bir süreç olarak bilinmektedir (5,6).

Artmış karotis intima-media kalınlığı (KİMK); sigara kullanımı, artmış düşük yoğunluklu lipoprotein (low density lipoprotein-LDL) kolesterol, diyabet, koroner arter hastalığı öyküsü, hipertansiyon gibi aterosklerotik risk faktörleri ile ilişkilidir (7,8). KİMK ölçümü, aterosklerozun noninvazif bir belirteci olarak kullanılır (9). Böylece, artmış KİMK ve bozulmuş FMD, erken aterosklerozun bir ölçümü olarak kullanılabilir.

Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları; artmış damar geçirgenliği, kan akımı ve damar tonusunun otonöregülasyonundaki bozulma sonucunda açığa çıkar. Bu değişiklikler nefropati, retinopati ve nöropati olarak kendini gösterir ve muhtemelen diyabetin kardiyovasküler komplikasyonlarını ifade eder (10). Metabolik değişiklikler, bazal membran (11), düz kas hücreleri (12) ve özellikle endotel hücreleri (13) dahil olmak üzere, arteriyolar ve kapiller düzeylerde çeşitli işlevsel ve yapısal değişiklikler açığa çıkarırlar.

Bizim amacımız, kötü glisemik kontrol nedeniyle insülin başlanma aşamasındaki tip 2 diyabeti olan hastalarda, mikrovasküler komplikasyonlar ile KİMK ve FMD aracılığıyla değerlendirilen endotel fonksiyonları arasındaki ilişkiyi incelemektir.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Diyabetes Mellitus

#### 2.1.1. Tanım

Diyabetes mellitus; insülin eksikliğinden, insülin etkisine cevabın bozulmasından veya her ikisinden kaynaklanan, hiperglisemi ile seyreden, zamanla mikro ve/veya makrovasküler komplikasyonların eşlik edebildiği kronik metabolik bir hastalıktır (14). Tip 2 diyabet, dünya çapında hızla yayılan hastalıklardan biridir. 2030 yılında yaklaşık 366 milyon kişinin diyabet hastası olacağı tahmin edilmektedir (15).

Diyabetik hastaların çoğu etyopatogenetik açıdan iki büyük kategoride yer alır. Bunlardan ilki, tip 1 diyabetes mellitus, otoimmün (% 80–90) veya bilinmeyen (% 10–20) bir nedenle, pankreas beta hücrelerinde harabiyet sonucu ortaya çıkar. Bu hastalar çoğunlukla serolojik göstergeler ve genetik belirteçler ile tanımlanır. İkincisi, tip 2 diyabet ise, insülin sekresyonunda kısmi bozulma ve/veya hedef dokulardaki insülin direnci nedeniyle, insülin etkisindeki azalma sonucunda ortaya çıkar ve uzun süre semptom vermeden seyredebilir (14). Hiperglisemiye bağlı olarak gelişen semptomlar poliüri, polidipsi, kilo kaybı, bazen polifaji, görmede bulanıklık, çocuklarda büyüme geriliği ve enfeksiyonlara yatkınlık sayılabilir. Bunların dışında ketoasidoz veya non-ketotik hiperosmolar koma gibi akut, hayatı tehdit eden durumlar gelişebilir.

Diyabetli hastalarda doku ve organlarda biyokimyasal, morfolojik ve fonksiyonel bir çok değişiklikler oluşur. Akut komplikasyonlar yaşamı tehdit edecek düzeyde olabilir. Ancak bugün asıl sorun, uzun sürede oluşan küçük ve büyük damar

hastalıklarına bağlı oluşan organ disfonksiyonlarıdır. Koroner arter hastalığı (KAH), diyabetik nefropati (DN) ve diğer vasküler komplikasyonların ilerlemesi, erken evrede iyi glukoz regülasyonu ile engellenebilir (16,17).

### **2.1.2.Epidemiyoloji**

DM, batı toplumlarının yaklaşık %3-5'inde görülmekte olup, hastalığın prevalansı yaşlanma ile birlikte hızlı bir şekilde artış göstermektedir. Değişik toplumlar arasında prevalans oranları açısından büyük farklılıklar göze çarpmaktadır. Örneğin; Papua Yeni Gine'deki kavimlerde, Eskimolarda ve ana kıtada yaşayan Çinlilerde bu oran %1 dolaylarında iken, Avustralya'daki Aborjinlerde, Amerika'daki Pima Kızılderililerde, Mikronezya'daki Nauruanlarda % 20-45 arasında bulunabilmektedir (18). Değişik toplumlardaki bu denli farklı prevalans oranlarının nedeni, genetik belirleyicilerin yanı sıra olası çevresel faktörlerin etkileri yüzündendir.

Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) verilerine göre 20 yaş ve üzeri nüfusun (1988-1994 arası) % 5.1'inin bilinen diyabetik olduğu bulunmuştur (19). Yeni bulunan diyabetiklerle birlikte total prevalans rakamı %7.8'dir. ABD'de 10 yılda diyabet prevalansı %38 oranında artış göstermiştir (20).

Türkiye'de diyabet taramaları ile ilgili veriler, ilk kez 1960'lı yılların başında Türk Diyabet Cemiyeti'nin başlattığı taramalarla bildirilmeye başlamıştır. O dönemde glukozürinin sıklığı ile başlatılan çalışmalarda 18 yaş üstünde ortalama %1.5-2 aralığında bir prevalans bildirilirken, bu rakam ilerleyen dönemlerde sürekli artış göstermiştir. Türkiye'de popülasyona dayalı ilk diyabet taraması 1999-2000 yıllarında Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu (TURDEP) tarafından yapılmış ve diyabetin prevalansı erişkin yaş nüfusta %7.2 ve bozulmuş glukoz toleransının prevalansı %6.7 olarak bildirilmiştir (21). Her iki bozukluk da kadınlarda erkeklere göre, şehirde yaşayanlarda kırsal kesimlere göre anlamlı bir şekilde daha fazla bulunmuştur.

### **2.1.3.Tanı ve Sınıflama**

DM, kronik ve progresif seyirli bir hastalık olup, tedavisi ömür boyu sürdüğü için, kesin tanıdan emin olmak gerekmektedir. Herhangi bir enfeksiyon, travma,



miyokart enfarktüsü ve stres gibi akut gelişen durumlarda ortaya çıkan ağır hiperglisemi, DM tanısı için yeterli kabul edilmez. Bu yüzden, akut geçici durum düzeldikten sonra, doğrulayıcı testler yapılarak kesin tanıya gidilmelidir. Ayrıca, tesadüfen asemptomatik hiperglisemi saptanan bir kişide de diyabet tanısı, kan glukoz düzeyinin birkaç gün ara ile bakıldığında, her seferinde de normal sınırların üzerinde bulunmasına dayandırılmalıdır.

### **Bozulmuş Glukoz Toleransı (IGT) ve Bozulmuş Açlık Glukozu (IFG) Tanısı:**

IGT ve IFG terimleri normal glukoz dengesi ile diyabet arasındaki prediyabet evresini açıklamaktadır. Tanı aşağıdaki kriterlere göre konulur (22):

- Açlık Plazma Glukozu  $<100$  mg/dL (5.6 mmol/L) ise normal açlık glukozu;
- Açlık Plazma Glukozu 100–125 mg/dL (5.6–6.9 mmol/L) ise IFG;
- Açlık Plazma Glukozu  $\geq 126$  mg/dL (7.0 mmol/L) ise DM (teyit edilmeli).

OGTT (75 gr) yapıldığında:

- 2. saat Plazma Glukozu  $<140$  mg/dL (7.8 mmol/L) ise normal glukoz toleransı;
- 2. saat Plazma Gukozu 140–199 mg/dL (7.8–11.1 mmol/L) ise IGT;
- 2. saat Plazma Glukozu  $\geq 200$  mg/dL (11.1 mmol/L) ise DM (teyit edilmeli).

### **Diyabetes Mellitus Tanısı:**

Aşağıda belirtilen kriterlere göre tanı konulmalıdır:

1. Diyabet semptomları (poliüri, polidipsi, noktüri, polifaji, iştahsızlık, açıklanamayan kilo kaybı, halsizlik, çabuk yorulma, ağız kuruluğu, tekrarlayan inatçı mantar enfeksiyonları gibi) varlığında, rastgele plazma glukozunun 200 mg/dL ve üstünde olması.

2. Açlık plazma glukozunun en az 8 saatlik gece açlığını takiben 126 mg/dL ve üzerinde olması.

3. Standart 75 gram glukoz ile yapılan OGTT sonrası, 2. saat değerinin 200 mg/dL ve üzerinde olması.

Bu 3 kriter, diyabet uzmanlarından oluşan uluslararası komitenin daha önceki tanı kriterlerini yeniden gözden geçirip düzenleyerek oluşturdukları son önerilerdir. Yukarıdaki 3 kriterden biriyle tanı konulabilir, ancak daha sonraki bir gün yine bu 3 kriterden biriyle tanı doğrulanmalıdır (23).

Diyabetin etyolojisinin ve patogenezinin giderek daha iyi anlaşılmasıyla, hastalığın sınıflaması da sürekli yenilenmektedir. Diyabetin bazı formlarında mutlak insülin eksikliği veya bozuk insülin salgılanmasına neden olan genetik bir kusur varken, diğer bazı tiplerinde temel özellik insüline karşı bir direnç oluşmasıdır. Diyabetin sınıflamasına ait ilk konsensüs kararı, 1979 yılında Ulusal Diyabet Çalışma Grubu tarafından yayınlanmış ve 1980 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından küçük değişikliklerle kabul edilmiştir. Önceleri sadece insüline bağımlı DM ve insülinden bağımsız DM olmak üzere, iki ana gruptan oluşan ve daha sonra genişletilen bu sınıflama, hastalığı hem patogenezinin göre hem de tedavi ihtiyacına göre kategorize etmektedir. Ancak tip 2 diyabetli hastaların bir kısmının da zamanla insüline gereksinim duyması, tedaviye göre sınıflama yapılmasının zaman içinde kavram karmaşasına neden olmasına yol açmıştır. Öte yandan, bu sınıflamanın bir diğer eksikliği de nadir görülen bazı diyabet tiplerini kapsamamasıdır. Bütün bu nedenlerle ve diyabetin patogenezinin göre ait bilgilerin artması ile, 1997 yılında ADA tarafından önerilen yeni sınıflama kabul görmeye başlamıştır. Buna göre diyabetin güncel sınıflaması Tablo 1’de özetlenmiştir (22).

---

**Tablo-1.** ADA (Amerikan Diyabet Derneği) etyolojik ağırlıklı sınıflaması

---

**I.** Tip 1 diyabetes (B hücre yıkımı, çoğunlukla mutlak insülin eksikliği)

A. İmmunolojik

B. İdiopatik

**II.** Tip 2 diyabetes (rölatif insülin eksikliği ve insülin direnci ya da insülin salınım defekti ile birlikte insülin direnci)

**III.** Diğer spesifik diyabet tipleri

B hücre fonksiyonunda genetik defektle karakterize

İnsülin etkisinde genetik defekt

Ekzokrin pankreas hastalıkları

Endokrinopatiler

İlaç yada diğer kimyasallara bağlı gelişenler

Enfeksiyonlar- konjenital rubella, sitomegalovirus, koksaki virus

İmmunolojik diyabetin az izlenen formları- anti insülin antikorları

Diyabetle ilişkilendirilen genetik sendromlar- Down sendromu

**IV.** Gestasyonel Diyabetes Mellitus

---

## 2.1.4. Diyabetik Hastaların Değerlendirilmesi

### Glisemik Hedefler

Diyabet takibinde temel nokta glisemik kontroldür. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT) çalışmasında standart tedaviye karşılık intensif glisemik kontrol sağlanan tip 1 diyabetik hastalarda mikrovasküler komplikasyon (retinopati, nefropati ve nöropati) gelişme hızının yavaşladığı gösterilmiştir (24). Bununla birlikte, intensif kontrol ile hedef düzey olan  $<7\%$  HbA1c düzeyine ulaşıldığında, ciddi hipoglisemi riskinin arttığı ve kilo artışının olduğu saptanmıştır (24,25). Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) çalışmasında, aynı kohort takip edildiğinde bu etkinin devam ettiği (26,27), ayrıca kardiyovasküler olay hızında da azalma olduğu (28) saptanmıştır. Tip 2 diyabetiklerde Kumamoto çalışmasında (29) ve United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) çalışmasında (30,31), intensif tedaviyle mikrovasküler ve nöropatik komplikasyonlarda anlamlı derecede azalma gösterilmiştir. İntensif glisemik kontrolün tip 2 diyabetiklerdeki kardiyovasküler hastalığı azalttığını gösteren epidemiyolojik çalışmalar (25,30-32) ve bir metaanaliz (33) mevcuttur. Tablo 6'da takipteki önerilen glisemik hedefler görülmektedir (22).

**Tablo-2.** Diyabet Takibinde Önerilen Glisemik Hedefler:

HbA1c	$<7.0\%$
Preprandiyal kapiller plazma glukoza	70–130 mg/dL (3.9–7.2 mmol/L)
Pik postprandiyal kapiller plazma glukoza(tokluk 1 veya 2.saat)	$<180$ mg/dL ( $<10.0$ mmol/L)

Glisemik hedeflerde anahtar noktalar:

- HbA1c glisemik kontrolde ana hedefdir.
- Hedefler aşağıdaki durumlara göre bireyselleştirilmelidir:
  - Diyabet süresi
  - Gebelik varlığı
  - Yaş
  - Komorbid durumlar
  - Hipoglisemiden haberdar olmama durumu
  - Bireysel durumlar
- Daha sıkı glisemik kontrol ( HbA1c,  $<6\%$ ) komplikasyonları azaltır ancak hipoglisemi riski artar.
- Preprandiyal glukoz kontrol altında olmasına rağmen, hedef HbA1c düzeylerine ulaşamadıysa, postprandiyal glukoz hedeflenmelidir.

Takipte postprandiyal hedefleri belirlemek önemli ancak zordur (34). 2. saat OGTT yüksek değerlerde ise, açlık plazma glukozundan bağımsız olarak kardiyovasküler riskin yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Endotel disfonksiyonunun postprandiyal hiperglisemi ile negatif yönde etkilendiği bilinmektedir (35). %7'ye yakın HbA1c değerlerinin postprandiyal hiperglisemi yüksekliğini yansıttığı bilinmektedir. Öğün öncesi glukoz hedef değerinde, ancak HbA1c yüksekse, postprandiyal plazma glukozu (PPG) 1-2. saatlerde bakılarak <180 mg/dL değerine indirilmelidir (22).

### **2.1.5. Diyabetes Mellitus Komplikasyonları**

#### **Tip 2 Diyabet ve Vasküler Hastalık**

Tip 2 diyabet; yaygın aterosklerotik damar hastalığına, enflamatuvar ortama ve trombogeneze yatkınlık oluşturması nedeniyle, gerçek bir vaskülopati durumudur. Vasküler komplikasyonları nedeniyle tip 2 diyabet, mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden biridir. UKPDS, tip 2 diyabetik hastalarda makrovasküler komplikasyon riskinin (miyokart enfarktüsü, inme ve periferik arter hastalığı gibi) mikrovasküler komplikasyonlardan (nefropati, retinopati gibi) 4 kat daha fazla olduğunu göstermiştir. UKPDS, tip 2 diyabetiklerde kronik komplikasyonları azaltmak amacıyla planlanarak yapılmış en geniş ve uzun süreli çalışma olup, 23 merkezde 5102 vaka 10 yıl süreyle izlenmiştir. Bu çalışma sonucunda, iyileştirilmiş glukoz seviyeleri ile mikrovasküler komplikasyonlarda %25 düzeylerinde azalma görülmüş ve aynı zamanda, miyokart enfarktüsü ve ani ölüm riskinde %16 azalma olmak üzere makrovasküler komplikasyon insidansı da azalmıştır. UKPDS çalışmasında, HbA1c düzeyindeki her % 1'lik düşüş ile miyokart enfarktüsü prevalansında %14, kalp yetersizliği gelişiminde %16, alt ekstremitte amputasyonlarında %43 ve inme gelişiminde %12'lik risk azalması sağlandığı gösterilmiştir. Bu çalışmada ayrıca, sıkı kan şekeri kontrolü ile mikroalbuminüri gelişiminde %34 risk azalması kaydedilmiştir. Aynı şekilde, iyi glisemik kontrol ile nöropati oluşumu ve ilerlemesinde belirgin azalma sağlanmıştır. UKPDS ve diğer bazı epidemiyolojik çalışmaların sonucu; HbA1c düzeyinin %7 ve sistolik kan basıncının 130 mmHg'nın altında olmasının, kronik komplikasyon riskini azalttığını göstermiştir (31).

Tip 2 diyabetin makrovasküler yapılarıdaki primer etkisi; hızlanmış ateroskleroza yol açması ve tromboza yatkınlık oluşturmalarıdır. En sık olarak koroner, serebral ve periferik arterler etkilenir. Pek çok ilave risk faktörü tip 2 diyabette makrovasküler hastalığın gelişmesine katkıda bulunur. Hiperlipidemi ve hipertansiyonun yanında, diyabet tanısı konmadan önce de var olup aterogenezi başlattığı düşünülen insülin direnci, burada kritik öneme sahiptir. Danimarka'da 160 tip 2 diyabetik hastanın ortalama 4 yıl boyunca izlendiği bir çalışmada glisemik kontrole ek olarak kan basıncı ve lipid profiline yönelik farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavi yaklaşımları ile kronik mikro ve makrovasküler komplikasyonlarda anlamlı ölçüde azalma sağlandığı gösterilmiştir (36).

Tip 2 diyabetli hastalarda metabolik ve hemodinamik faktörler karşılıklı etkileşerek, damar yataklarında bazı sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salınımını uyararak, makrovasküler komplikasyonlara yol açar. Örneğin, anjiyotensin II (AII) ve endotelin-1 (ET 1) gibi vazoaaktif hormonlar, sitokinlerin güçlü birer uyarıcılarıdır. Bu hormonların inhibe edilmesi ile büyüme faktörlerinin salınımının engellenip, bazı organların korunmasının mümkün olabileceği anlaşılmıştır. Sitokinlerin oluşumunun ve etkilerinin inhibisyonu, gelecekte diyabetin vasküler komplikasyonlarının önlenmesinde yeni ufuklar açabilir (37).

Mikrovasküler anormallikler, sistemik bir bozukluk olarak ortaya çıkar ve mikrovasküler hastalığın prezentasyonu, etkilenen dokunun yapısı ve işlevine göre değişiklikler gösterir (nefropati ve retinopati gibi). Örneğin, nonproliferatif diyabetik retinopatide perisit kaybı ve mikroanevrizma oluşumu gözlenir. İlave olarak, vasküler bariyer işlevi azalır ve kapiller tıkanıklık oluşur. Bu mikrovasküler anormallikler iskemik bir alan oluşturur, böylece oluşan hipoksik ortama retina, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) salınımını arttırarak cevap verir ve bu da neovaskülarizasyonu arttırır (38). Diyabetik nefropatide intraglomerüler basınç artışı ve ekstrasellüler matriks proteinlerinin glomerülde artışı, bazal membran kalınlaşmasına, mezengiyal genişlemeye ve glomerüler hipertrofiye neden olur. Bu değişiklikler glomerüler filtrasyon hızında (GFH) azalmaya ve glomerüloskleroza neden olur. Diyabetik nefropati, diyabet seyrinde vakaların % 30–40'ında gelişir ve ABD'de son dönem böbrek yetmezliğinin en sık nedenidir. Son dönem böbrek yetmezliği olan hastaların % 50'sinden fazlası diyabetiktir ve nefropatisi bulunan diyabetiklerin ölüm riski normal popülasyona göre 100 kat daha yüksektir (39).

Yüksek glukoz konsantrasyonları proteinlerin amino gruplarının glikozillenmesine ve ileri glikozilasyon son ürünlerin (AGE) oluşmasına yol açar. AGE'lerin oluşumunun ve depolanmasının kronik dönemde oluşan mikrovasküler komplikasyonların gelişimine katkıda buldukları düşünülmektedir. AGE'ler reseptörlere bağlanırlar ve makrofajlarda veya endotel hücrelerinde sinyal transdüksiyonunda değişikliklere yol açarlar. AGE'ler ve oksidan maddelerin Vasküler Endotelyal Growth Faktör (VEGF) ekspresyonunu arttırdığına ilişkin yeni bulgular vardır. VEGF vasküler permeabiliteyi arttırarak retinada anjiyogeneze neden olur (40,41). AGE'ler ayrıca, bazı sitokinlerin salınımını arttırarak da makrovasküler komplikasyon gelişimine katkıda bulunur (42).

Hiperglisemi, aldoz redüktaz enzim aktivitesini arttırıp, daha fazla glukozun sorbitole dönüşümüne neden olur. Aldoz redüktaz enzimi en fazla retina, böbrek ve sinirlerde bulunduğundan, bu organlarda metabolik değişikliklere yol açar. Aldoz redüktaz aktivitesindeki artışın, diyabetik nöropatideki rolü pek çok çalışmaya da konu olmuştur (43).

Tip 2 diyabetik hastalarda proteinlerin glikozillenmesi, glukozun otooksidasyonu ve serbest radikal oluşumu gibi pek çok farklı yollarla oksidan maddeler oluşur. Bu oksidan maddeler düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonunda artış ve proteinlerin çapraz bağlanması gibi pek çok hücrel işlevi etkiler. Ek olarak, oksidanların artması NO'un azalmasına yol açarak vazokonstrüksiyon ve hipoksiye neden olur. Yakın zamanda yapılmış bir diyabetik retinopati çalışmasında, antioksidan olarak vitamin E kullanımının, retinal kan akımını normalleştirdiği görülmüştür (44).

Hiperglisemi ile birlikte, sinyal iletiminde de bazı değişiklikler meydana gelir. Bu anlamda, üzerinde en çok çalışılan moleküller diaçilgliserol (DAG) ve protein kinaz C (PKC)'dir. Hiperglisemi, DAG ve PKC etkinliğini arttırarak bazal membran kalınlaşması, permeabilite artışı, koagülasyon bozukluğu, damarların kasılabilirliğinde azalma, anjiyogeneze artış ve kardiyomiyopati gibi pek çok olayda rol oynayabilir (45).

DM seyri sırasında görülen komplikasyonlar akut ve kronik olarak sınıflandırılmaktadır.

## **Diyabetes Mellitus Akut Komplikasyonları:**

- Diyabetik ketoasidoz
- Hiperosmolar nonketotik koma
- Hipoglisemi
- Laktik asidoz

## **Diyabetes Mellitus Kronik Komplikasyonları:**

### **A-Makrovasküler Komplikasyonlar**

- Kardiyovasküler hastalıklar
- Serebrovasküler hastalıklar
- Periferik damar hastalığı

DM ateroskleroz için bir risk faktörüdür. Diyabetin makrovasküler komplikasyonları esas olarak ilerlemiş ateroskleroza sekonder olarak meydana gelirler. Tip 2 diyabetli hastalarda makrovasküler komplikasyonlar, mortalite ve morbiditenin majör kısmını oluşturmaktadır (46). Henüz bilinmeyen bir nedenle, kadınlarda makrovasküler komplikasyonların ölümcül veya ağır seyrettiği Framingham çalışmasında açık olarak gösterilmiştir.(47).

Diyabetin en sık görülen kronik komplikasyonu, aterosklerotik kalp hastalığıdır (48). Tip 2 diyabetik hastalarda, genel popülasyona oranla kardiyovasküler hastalık risk oranı 2-4 kat artmıştır (49). Diyabette koroner arter hastalığı birden çok damar hastalığı şeklinde olup, distal damarların tutulumu daha fazladır. Diyabetiklerde miyokart enfarktüsü genellikle komplikasyonlu seyreder, kalp yetmezliği çok sıktır. Ayrıca, kan glukozunun kontrolünü bozarak, ketotik ve nonketotik hiperosmolar komaların da öncüsü olabilir. Diyabetli hastalarda akut koroner sendroma eşlik eden belirti ve bulgular hafif veya atipik olabilir. Bunun olası nedeni, zemindeki otonom ve duysal nöropatilerdir. Bu nedenle, diyabetli hastalarda sessiz miyokart iskemisi ve miyokart enfarktüsü sıklığı yüksektir (50). Diyabetik miyokardiyopati; valvüler, hipertansif, konjenital bir kalp hastalığı olmaksızın, ani olarak görülen kalp yetmezliğinin nedeni olabilir.

Diyabete eşlik eden hipertansiyon ve dislipidemi gibi metabolik anormallikler, inme için ilave risk oluşturmaktadır. Bu faktörler ayrıldıktan sonra dahi, diyabet iskemik nörolojik olaylar açısından bağımsız bir prediktördür. Framingham ve Honolulu Heart çalışmalarının her ikisinde de diyabetin, diğer kardiyovasküler risk faktörleri çıkarıldıktan sonra inme riski açısından 2 kat artışa neden olduğu bulunmuştur (51,52).

Periferik arter hastalığı, sıklıkla alt ekstremiteleri tutan, ülserasyon ve/veya gangrene neden olan ve amputasyonla sonuçlanabilen bir durumdur. Diyabetli hastalarda periferik arter hastalığının varlığı, mortaliteyi arttırabilmektedir (53). Diyabetik hastalarda normal popülasyondan farklı olarak, periferik vasküler hastalık çoğunlukla distal alt ekstremitte dolaşımını etkilemektedir (54). Amputasyon gerekirse, periferik arter hastalığı olanlarda hastalığın prognozu kötüdür (55).

### **B-Mikrovasküler Komplikasyonlar**

- Diyabetik Retinopati
- Diyabetik Nöropati
- Diyabetik Nefropati

Mikrovasküler komplikasyonlar hipergliseminin süresi ve şiddeti ile ilişkilidir. DCCT çalışması, tip 1 diyabetli hastalarda glisemik kontrolün sağlanmasının mikrovasküler komplikasyonların gelişimini ve progresyonunu azalttığını göstermiştir (26). Yine UKPDS çalışması da, tip 2 diyabetli hastalarda sıkı glisemik kontrolün mikrovasküler komplikasyonları azalttığını göstermiştir (31).

Diyabetik komplikasyonların oluşmasında rol oynayan faktörler her ne kadar kesin olarak anlaşılamamış ise de, etkili olduğu düşünülen temel patogenetik mekanizmalar (56,57) şunlardır:

- Proteinlerin enzimatik olmayan glikozilasyonu: Hiperglisemi durumunda proteinler in vivo ortamda nonenzimatik olarak glikozillenir. Bu glikozilasyonun derecesi hiperglisemi düzeyi ile ilişkilidir. Düzensiz olarak gerçekleşen glikozilasyon, proteinlerin yapısını değiştirir ve fonksiyonunu bozar. Lens proteinlerinin glikozilasyonu kristal yapıdaki proteinlerde agregasyona yol açarak, katarakt gelişimine zemin hazırlar. Hemoglobinde glikozillenme işlemi, lizin ve valin aminoasitlerine glukoz eklenmesi ile gerçekleşir, bu durumda elektroforezde hızlı hareket eden HbA1c



ortaya çıkar. Hemoglobin glikozilasyonu kan glukoz konsantrasyonu ile ilişkilidir. HbA1c ömrü eritrosit ömrü kadardır. HbA1c kan şekeri regülasyonunun iyi bir göstergesidir.

- Polyol-miyoinositol yolağının yoğun işlerliği: Bu yolda glukoz, aldoz redüktaz enzimi aracılığıyla sorbitole, sorbitol de sorbitol dehidrogenaz enzimi ile fruktoza dönüştürülür. Hiperglisemi nedeniyle, polyol yolunun diyabette aktive olduğu düşünülür. Aldoz redüktaz sıklıkla diyabetiklerde hasara uğrayan dokular olan retina, lens, böbrek papillası, Schwann hücreleri ve aortada bulunur. Örneğin, sorbitolün lensteki birikimi ozmotik şişmeye, Schwann hücrelerindeki birikimi ise hipoksi ve demiyelinizasyona neden olur.

- Hiperfiltrasyon ve hipertansiyon gibi hemodinamik değişiklikler
- Endotel, endotelin destek dokuları ve ekstrasellüler matriksin primer bozuklukları
- Koagülasyon sistemi ve büyüme faktörlerine ait anormallikler.

### **Diyabetik Retinopati (DR):**

Gelişmiş ülkelerde, 20–74 yaşları arasındaki yetişkinlerde, edinsel görme kaybının en önemli nedenidir. Tip 1 DM'ta 5 yıldan önce diyabetik retinopati gelişimi beklenmez (% 8'den az); 5-10 yılda % 27 iken, 10 yılın üstünde % 71-90; 20 yılın üstünde % 95 ve 30 yılı aşınca hemen hepsinde diyabetik retinopati ve % 50'sinde proliferatif DR izlenir 32. Tip 2 DM'ta hastalığın tam olarak başlangıç tarihi bilinmemekle birlikte olguların 11–13 yılda % 23'ü, 16–20 yıldan sonra % 60'ı DR ve % 5 proliferatif DR bulguları gösterir (58). Kötü kan şekeri kontrolü, diyabet süresi, puberte, gebelik, hipertansiyon, lipid profilinin kötü olması ve anemi retinopatinin gelişmesini hızlandıran risk faktörleridir. Diyabetik retinopati iki evrede sınıflandırılır:

### **Nonproliferatif Retinopati;**

Tüm diyabet tiplerinde en sık görülen retinopati şeklidir. En erken klinik bulgusu, küçük kırmızı noktalar şeklinde görülen ve “Background Retinopathy” olarak bilinen retinal kapillerlerdeki mikroanevrizmalardır. Kapiller duvarını çevreleyen perisit kaybı, ardından damar geçirgenliğinin artmasıyla periretinal hemoraji gerçekleşir.

Arterioller tıkanma, sert eksuda ve makula ödemi meydana gelir. Tip 2 diyabetiklerde görmeyi en çok bozan makula ödemi olup retinopatinin her evresinde karşımıza çıkabilir. Daha sonra kapiller ve terminal arteriollerin tıkanmasıyla iskeminin neticesinde proliferatif faz başlar (58).

### **Proliferatif Retinopati;**

Oluşan retinal iskemi alanları, atılmış pamuk manzarası denilen yumuşak eksuda olarak adlandırılır. Karakteristik olarak neovaskülarizasyon denilen yeni damar oluşumu ve skarlar meydana gelir.

Proliferatif fazın görme kaybı ile sonuçlanan iki ciddi komplikasyonu vardır. Vitreus hemorajisi ve retina dekolmanı. Diyabete bağlı görülen diğer hastalıklar; başta artmış katarakt riski ile birlikte, optik nöropati, oküler sinir paralizileri (III, IV, VI), otonomik pupiller disfonksiyon, glokom, retinal arter ve ven tıkanıklıklarıdır.

### **Diyabetik Retinopatinin Tedavisi**

Körlüğün önemli bir nedeni olan retinopati, genellikle görme kaybı gelişene kadar görme ile ilgili semptomlar vermez. Tedavide sıkı glisemik kontrolün, sıkı kan basıncı kontrolünün ve fotokoagülasyonun önemli olduğu kanıtlanmıştır. İlerlemiş vakalarda, görme gücünü korumak için vitrektomi yararlı olabilir (59). Sıkı glisemik kontrol ile, HbA1c düzeyi % 7'nin altında tutulmaya çalışılmalıdır. Ayrıca, hipertansiyonu olan tip 2 diyabetli hastalarda kan basıncı kontrolü diyabetik retinopati progresyonunu yavaşlatır, vitreus hemorajisi riskini azaltır (60).

Lazer fotokoagülasyon, ilerlemiş retinopatinin primer tedavisidir. Retinopatinin progresyonunu yavaşlatır ve görme kaybı gelişiminde azalma sağlar. Tedavi genellikle, görme kaybını düzeltmez, sadece ilerlemesini yavaşlatır; fakat nonproliferatif diyabetik retinopati ve erken proliferatif retinopatide fotokoagülasyon tavsiye edilmemektedir (58).

### **Diyabetik Nöropati:**

Diyabetik nöropati çok değişken ve multifokal bir hastalık olup önemli bir morbidite nedenidir (61). Batı dünyasında polinöropatinin en yaygın sebebi, diyabetik

nöropatidir (62). Diyabetik hastalarda çalışılan hasta popülasyonuna ve tanı kriterlerine bağlı olarak, olguların %10-100'ünde klinik ve subklinik nöropati görülebilir (63). Diyabetik nöropati, alt ekstremitelerde tekrarlayan enfeksiyonlar, ülserasyonlar ve sonrasında amputasyonlara neden olan önemli bir morbidite nedenidir. Diyabetik hastalarda, hastalığın 25. yılında alt ekstremitelerde amputasyonlarında kümülatif risk %11'dir (64).

Diyabetik nöropatinin sınıflaması:

- Distal simetrik polinöropati
- Mononöropati
- Mononöropati multipleks
- Otonomik nöropati
- Poliradikülopati

**Distal simetrik polinöropati:** Diyabetik nöropatinin en yaygın tipidir. Periferik nöropatide bir periferik siniri oluşturan bütün (motor, duyu ve derin duyu) liflerde, fonksiyon bozukluğu vardır. En sık rastlanan klinik bulgu, simetrik olarak alt ekstremitelerde duyu kaybıdır. Üst ekstremitelerde tutulumu ve motor defisit genelde pek görülmez, çünkü uzun sinirler daha erken etkilenir. En sık rastlanan semptomlar parestezi, distezi ve ağrıdır. Bazı hastaların şikayetleri çok azdır, fakat fizik muayenede orta veya hafif duyu kaybı saptanır. Eldiven-çorap tarzı his kusuru, bu hastalık için tipiktir. Bu his kusuru, ayaklarda farkına varılmadan zedelenmelere neden olur, diyabetik ayak ve Charcot eklemi denilen tablonun oluşmasından sorumludur. Muayenede monofilament testi altın standarttır (63,65,66).

**Mononöropati:** Birçok periferik sinir veya kranyal sinirde görülebilir. Diyabetin ilk belirtisi olabilir. Kranyal mononöropati en yaygın olarak ekstraoküler kasları uyaran okülomotor, abduzens ve troklear kafa çiftlerini tutar. Bunların tutulumuna bağlı olarak, pupil refleksinde kayıp olmadan, tek taraflı ağrı, ptosis ve diplopi gelişir (67). Diyabetik hastalardaki en yaygın periferik mononöropati ise bilekte median sinir tutulumudur (63).

**Mononöropati multipleks:** Bir hastada aynı anda multipl mononöropatinin olmasıdır.

**Otonom nöropati:** Diyabetik otonom nöropati, semptomların varlığına veya yokluğuna bağlı olarak, klinik veya subklinik olarak sınıflandırılır. Tutulan organ sistemine göre çok geniş semptom spektrumu vardır. Diyare, konstipasyon, gastroparezi, postüral hipotansiyon, egzersiz intoleransı, erektil disfonksiyon, atonik mesane ve terleme bozukluğu gibi birçok belirtiyeye neden olabilir. Bu belirtilerin bulunması durumunda, diğer olası nedenler dışlanmalıdır. Otonom nöropati bir dışlama tanısıdır (65).

**Poliradikülopati:** Bir veya daha fazla sinir kökü trasesinde şiddetli ağrı ile karakterize bir sendromdur. Diyabetik poliradikülopatinin en yaygın tipi diyabetik amyotrofi olarak da bilinen L2, L3, L4 sinir köklerini tutan yüksek lomber radikülopatidir. Hastalar genellikle 6 ayı bulan tek ayaktaki, ağrılı proksimal güçsüzlüğü takiben gelişen, kalça ağrısı ile başvururlar. Tanısı elektromiyografi (EMG) ile konulur (68).

#### **Diyabetik Nöropatinin Tedavisi:**

Tedavide üç ana madde vardır: Glisemik kontrol, ayak bakımı ve ağrının tedavisi. Ayrıca, alkol gibi nörotoksinlerden kaçınılması ve muhtemel B vitamini eksikliğinin yerine konulması önerilmektedir. Semptomatik diyabetik polinöropatili hastaların yönetiminde ilk adım olarak, düzenli ve optimal glisemik kontrol amaçlanmalıdır (69).

#### **Diyabetik Nefropati (DN):**

ABD' de son dönem böbrek yetmezliği tanısını almış hastaların %40' ında etiyolojik neden diyabetik nefropatidir (70). Diyabetik nefropati, ölüme yol açabilen mikrovasküler komplikasyon olup erken tanı ve tedavisi çok önemlidir. Amerikada yaşayan zenciler, Meksikalılar, Hintliler, Pima kızılderililerinde diğer toplumlara ve beyaz ırka göre daha sık görülmektedir. Diyabetik erkeklerde 1.7 kat daha fazladır. Tip 1 diyabetli hastalarda, tip 2 diyabetlilere göre, böbrek yetmezliği daha sık oluşsa da, prevalansının yüksek olmasından dolayı tip 2 diyabet, diyabetik nefropatilerin yaklaşık yarısını oluşturmaktadır (71) Nefropatinin gelişmesi, diyabetin süresi ile de doğru orantılıdır. Hipertansiyonun varlığı, kötü glisemik kontrol, dislipidemi, sigara kullanımı diyabetik nefropatinin gidişini etkileyen faktörlerdir. Diyabetik nefropati, primer olarak bozulmuş glomeruler fonksiyonlardan kaynaklanmaktadır. Glomeruler kapillerlerin bazal

membranları kalınlaşır. Glomeruler damarları çevreleyen mezengium genişler, glomeruler damarların içine doğru ilerler. Böylece afferent ve efferent glomeruler arterler skleroze olur. Glomeruloskleroz olarak adlandırılır. Çoğunlukla diffüz olmakla birlikte, vakaların yarısında nodüler skleroz gelişir. Kimmelstiel-Wilson nodülleri adı verilen bu komponent, diyabet için patognomoniktir (70)

### **Diyabetik Nefropatinin Doğal Seyri ve Klinik Evreleri (72)**

1- Hipertrofi ve hiperfonksiyon: Böbrekler büyük ve glomerüler filtrasyon hızı artmıştır (hiperfiltrasyon). Hipergliseminin kontrolü ile bu durum birkaç haftada düzelir.

2- Sessiz evre: İdrar albümin atılımının normal (0–30 mg/24 saat) olduğu normoalbuminüri dönemidir.

3- Gizli diyabetik nefropati: Mikroalbuminüri evresidir. İdrar albümin atılımı 30–300 mg/24 saat arasındadır. Üç ay içinde ardışık üç ölçümün en az ikisinde pozitif sonuç elde edilmesi ile tanı konur. Ayrıca ağır egzersiz, proteinden zengin diyet, sıvı yüklenmesi, üriner sistem enfeksiyonları ve gebeliğin protein atılımını arttırdığı hatırlanmalıdır. Diyabetik nefropatinin en erken ve klinik olarak takipte en iyi kullanılabilen bir bulgusudur (70,73). 15 yaşını aşmış, 5 yıldan uzun zamandır tip 1 diyabeti olan ve yeni tanı alan tüm tip 2 diyabetiklerde, nefropatinin erken evrede yakalanabilmesi amacıyla mikroalbuminüri taraması yapılmalıdır. Mikroalbuminüri, nefropati tanısında kullanılan en erken belirteç olmasının yanısıra, tip 1 ve 2 diyabetli hastaların artmış kardiyovasküler mortalite ve morbidite risklerini de göstermektedir. Mikroalbuminürinin saptanması, muhtemel vasküler hastalıkların taranması ve LDL kolesterolün düşürülmesi, hipertansiyonun tedavisi, sigaranın bırakılması gibi kardiyovasküler risk faktörlerine yönelik girişimler için önemli bir endikasyondur (74-76).

4- Aşık diyabetik nefropati: Bu evrede proteinüri >300 mg/gün'dür. Bu düzey eser proteinüri olarak belirtilir. 0.5 g/gün'den fazla olmaya başlayınca makroalbuminüri veya proteinüri denir. Proteinüri döneminde GFR ve kreatinin normal bulunabileceğinden; hipertansiyon, retinopati gibi diğer anjiyopatik komplikasyonlar da birlikte değerlendirilmelidir. Tip 2 diyabeti olan proteinürili hastaların prognozu

kötüdür, bu durum sadece böbrek hastalığına ve son dönem böbrek yetersizliğine bağlı değil ayrıca kardiyovasküler mortalite riskindeki artışa da bağlıdır ( 77).

5- Son dönem böbrek hastalığı: Glomerüler filtrasyon hızının 15ml/dk altına indiği dönemdir. Bu dönemde tedavi diyaliz ve transplantasyondur

### **Diyabetik Nefropati Tedavisi:**

Tedavide 5 önemli nokta vardır:

1. Yaşam biçimini düzeltmek
2. Risk oluşturan nedenleri ortadan kaldırmak
3. Tıbbi tedavi başlamak
4. Diyabetik metabolik kontrolü sağlamak
5. Hastayı düzenli izlemek

### **2.2. Endotel Disfonksiyonu**

Endotel, kan damarlarının iç yüzeyini tamamen kaplayan, dolaşımdaki kanı hücrelerden ayıran, damar içi pıhtılaşmayı önleyen, ince ve tek hücreli bir tabakadır. Son dönemlerde, çoklu işlevlerinin fark edilmesi sonucunda kan akımının ve doku homeostazının gerçek bir düzenleyicisi olduğu görülmüştür. Bütün damar sisteminin iç yüzeyini kaplayan bir tek tabaka olmasına rağmen, tüm ağırlığı karaciğerden fazladır ve kütlesi kalbin birkaç katıdır. Bu nedenle, vücudun en büyük ve en önemli endokrin bezi olduğu öne sürülmüştür (78).

Endotelyal işlev bozukluğu, tanım olarak endotel hücrelerinde NO salınımı, bölgesel biyoaktivitesi ve oksidatif strese bozukluk nedeni ile endotel hücrelerinin fonksiyonel ve geri dönüşümlü olarak değişime uğramasıdır (79). Endotelyal işlev bozukluğu, intima kalınlaşmasına ve aterosklerotik plak oluşumuna öncülük eden bir olaydır. Endotel vazodilatörleri ve vazokonstriktörleri, oksidanları ve antioksidanları, prokoagülanları ve antikoagülanları, enflamatuvarları ve anti-enflamatuvarları, fibrinolitikleri ve anti-fibrinolitikleri oluşturur. Endotel hücreleri bu hassas dengeyi sağlama yeteneğini yitirdiğinde, endotel lipidler ve lökositler (monositler ve T-

lenfositler) tarafından istila edilir. Ateromatöz plağın bu ilk oluşum aşaması devam ederse, plak yırtılır ve trombogenez ile damar tıkanıklığı gerçekleşebilir (78,79).

### **2.2.1. Endotel Disfonksiyonu ve Diyabetes Mellitus :**

Diyabetik hastalarda, endotel disfonksiyonunun, kardiyovasküler hastalığın gelişiminde ilk basamak olduğu düşünülmektedir. Tip 2 diyabet, çeşitli hemodinamik ve metabolik bozukluklar ile karakterizedir. Endotel disfonksiyonu, bu bozukluklarda merkezi bir rol oynar. Diyabet ortaya çıkmadan önceki dönemde bile, endotel fonksiyonlarının bozuk olduğu gösterilmiştir (80). Yalnızca aşikar diyabetlilerde değil, bozulmuş glukoz toleransı saptanan veya ailesinde Tip 2 diyabet bulunan fazla kilolu olgularda da endotel fonksiyonları bozulmaktadır (81).

Diyabette vasküler endotelde meydana gelen başlıca değişiklikler; NO salınımında azalma, NO cevabında azalma, A-II ve endotelin-1 gibi vazokonstriktörlerin salınımında artma, plateletlerin ve monositlerin vasküler endotele adezyonunda artma olarak sayılabilir (82).

Glukotoksisite, lipotoksisite ve enflamasyon bağımsız olarak, insülin direnci ve endotel disfonksiyonuna zemin hazırlayan mekanizmalardır. Fosfatidilinozitol-3 kinaz sinyal yolağının kullanıldığı insülin sinyal iletim mekanizması, iskelet kasında GLUT-4 translokasyonu ve glukoz alınımını düzenlediği gibi, vasküler endotelde nitrik oksid üretimine ve vazodilatasyona yol açar. İnsülin sinyal yolağının Ras/mitojen-aktive protein (MAP)-kinaz dalı, genellikle insülinin metabolik etkilerinde rol almaz, bunun yerine büyüme ve mitogenezi uyarır ve vasküler endotelden vazokonstriktör endotelin-1 salınımını artırır. Sağlıklı koşullarda, metabolik ve vasküler dokuların fizyolojik faaliyetlerine sinerjistik etkide bulunan fosfatidilinozitol-3 kinaz bağımlı insülin sinyal yolağı, metabolik ve vasküler hastalıklar durumunda, insülin direncine ve endotel disfonksiyonuna katkıda bulunur (82,83).

Bozulmuş glukoz toleransı ve diyabetle ilişkili olarak gelişen hiperglisemi, oksidatif strese artışa, ileri glikozilasyon ürünlerinin (AGE) oluşumuna ve heksozamin biyosentetik yolağı üzerinden akışa neden olarak insülin direncine yol açar. Ek olarak, hiperglisemi, ekstrasellüler matriks ve prokoagülan proteinlerin ekspresyonunu indükler, endotel hücre apoptozisini artırır, endotel hücre proliferasyonunu azaltır, fibrinolizi inhibe eder ve endotel disfonksiyonuna neden olur. Hiperglisemi, endotelial permeabiliteyi ve lökositlerin endotele adezyonunu artırır, NO biyoyararlanımını bozar

(83). Tip 2 diyabet gelişimi riski altında bulunan hastalarda vasküler reaktiviteyi değerlendiren bir çalışmada, FMD'nin diyabetik hastaların akrabalarında, IGT olan bireylerde ve diyabetiklerde, diyabetik olmayan kontrollere göre azaldığı gösterilmiştir (84). Bu bulgular, tip 2 diyabetli ebeveyne sahip çocuklar ve bozulmuş glukoz toleransına sahip kişiler gibi, diyabet gelişim riski altında bulunanlarda, makrovasküler reaktivite bozukluğu olduğunu göstermektedir. Kuzey Manhattan Çalışması (Northern Manhattan Study-NOMAS) (85), IFG ve endotel disfonksiyonu arasında pozitif ilişki olduğunu bildirmektedir. IFG olan bireylerde, FMD, normal glukoz toleransı olan bireylere göre belirgin olarak düşüktür. Plazma glukozundaki her 10 mg/dL'lik artış, FMD'de %0.24'lük azalmaya neden olmaktadır. Bu bulgular, diyabetin farklı evrelerinde gelişen vasküler disfonksiyonun patogenezinde, hipergliseminin rolünü göstermekte ve IGT'nin makrovasküler hastalık gelişimi için risk faktörü olduğuna işaret etmektedir.

Hiperglisemi, AGE artışına yol açar. Stabiliteyi nedeniyle, glikozile proteinler, yaşam boyunca birikir ve artmış vasküler-miyokardiyal sertlik, endotel disfonksiyonu, vasküler zedelenmeye değişmiş yanıt, aterosklerotik plak formasyonu gibi kardiyovasküler sistemdeki yaşa bağlı yapısal ve fizyolojik değişikliklere katkıda bulunurlar. AGE'lerin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri arasında, kollajen çapraz bağlanması, LDL moleküllerindeki değişiklikler ve AGE reseptörleri aracılığıyla hücrel NO sinyalizasyon sisteminde bozulma yer alır (86). Hiperglisemide, proteinlerin ve lipidlerin enzimatik olmayan glikozilasyonu ve oksidasyonu, irreversibl AGE'lerin formasyonuna ve birikimine neden olur. Bu AGE'ler, damar duvarındaki hücrelerde reseptörlerine tutunur ve vasküler lezyon gelişimine neden olan mekanizmaları aktive ederler.

### **2.2.2. Akıma Bağlı Dilatasyon (FMD)**

Kan damarlarının çoğunda, artmış olan kan akımı veya diğer bir tanımlama ile 'shear stres' vazodilatasyon ile sonuçlanır. Bu cevaba "akıma bağlı dilatasyon" denir. Akıma bağlı dilatasyonun temel medyatörü endotel kaynaklı NO'dur. NO, aynı zamanda istirahatteki düşük arteryel tonusu devam ettirerek, lökosit-endotel etkileşimini inhibe ederek, endojen anti-aterojenik molekül rolünü oynar. Dolayısıyla, insanda endotelial NO salınımının test edilmesi, normal arteryel fizyolojinin değerlendirilmesi amacıyla kullanılabilir.



Endotel hücre membranı, shear strese cevap olarak açılan özelleşmiş iyon kanalları olan, kalsiyum ile aktivasyon gösteren potasyum kanalları içerir (87). Potasyum kanallarının açılmasıyla, endotel hücre membranı hiperpolarize olur ve kalsiyumun hücre içine girişini hızlandırır. Kalsiyum, endotelyal NO sentaz enzimini (eNOS) aktive eder ve NO salınımı artarak akıma bağlı vazodilatasyon gelişir (88,89). Hastalara eNOS enzim inhibitörü verilerek yapılan çalışmalarda, NO'nun akıma bağlı vazodilatasyon etkisi ortadan kalkmaktadır (90). Yapılan bir çalışmada, genetik olarak eNOS enzimi yok edilen kobaylarda kan damarlarının shear strese halen vazodilatatör cevap verdikleri saptanmıştır (91). Bu vazodilatasyonun sebebi de indometazin ile ortadan kaldırılan, endotel kaynaklı prostaglandinlere bağlanmıştır. Bu bulgu, akıma bağlı dilatasyonda NO'dan başka faktörlerin de rol oynadığını düşündürmektedir. Bu ajanlar adenozin, EDHF ve PGI2' dir.

Son on yılda, endotelde akıma bağlı fonksiyonları gösteren, akıma bağlı vazodilatasyonu brakial arterde değerlendiren non-invazif bir yöntem geliştirilmiştir (6,92,93). Bu yöntemde, brakial arterde reaktif hiperemi oluşturularak, endotelin NO salınımını arttırması uyarılır ve arterde ortaya çıkan vazodilatasyonun derecesi, vazomotor fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılır. Tekniğin non-invazif olması, uygulama kolaylığı, tekrarlayan ölçümlere izin vermesi ve intra-koroner asetilkolin uygulanması gibi endotel fonksiyonlarını gösteren invazif yöntemlerle korelasyon göstermesi, testin çekiciliğini arttırmaktadır. Celermajer ve arkadaşları (6), bu yöntemi ilk defa 1992'de kullanarak, hiperkolesterolemi veya sigara gibi risk faktörü olan genç erişkin ve asemptomatik çocuklarda endotel disfonksiyonunu göstermişlerdir. 1992 ve 2001 yılları arasında FMD üzerine yapılmış çalışmaların meta-analizi sonucunda; normal sağlıklı popülasyonda, FMD değerinin %0.20 ile %19.2 arasında değiştiği saptanmıştır. Bu değer koroner arter hastalığı olan popülasyonda %-1.3 ile %14 arasında değiştiği saptanmıştır. Diyabetik hasta popülasyonunda ise %0,75 ile %12 arasında değiştiği saptanmıştır (94).

FMD ölçümü işleminde; hedef arterde (brakial arter), yüksek rezolüsyonlu Doppler ultrasonografi kullanılarak, reaktif hiperemi (kaf önce şişirilir, ardından boşaltılarak elde edilir) safhasında, artmış kan akımına bağlı çap artışı (shear strese yol açarak) ölçülür. İyi görüntü için 7.0 MHz veya daha büyük transduser kullanılması gerekir. Ölçüm için ideal damar çapı 2,5-5,0 mm'dir ve bu özelliklere en uygun arter brakial arterdir. Ancak çalışma için radyal, aksiller ve yüzeysel femoral arter de kullanılabilir.

Hasta 8-12 saatlik açlık sonrası sessiz ve 21-23°C sıcaklıkta bir odaya alınır. Sfigmomanometrik kaf ön kola yerleştirilir ve ilk önce dirseğin 4-5 cm üzerinden, ön-arka bazal brakial arter çapı ölçülür. Ardından kaf, sistolik kan basıncının en az 50 mmHg üzerinde olacak şekilde şişirilir. 5 dakika süreyle kaf bu şekilde bekletilir. Daha sonra aniden kaf havası boşaltılarak, brakial arter boyunca hızlı akım durumu oluşturulur (reaktif hiperemi). Reaktif hiperemi shear stres artışına yol açarak, brakial arterde vazodilatasyona yol açar. Arter çapı ölçümleri, kaf havası boşaltılmadan 30 saniye önce ve 2 dakika sonrasında sürekli yapılır. Reaktif hiperemi safhasında, kaf havası boşaltıldıktan sonraki 15 saniye içinde, pulsed Doppler ile brakial arterdeki hiperemik hız ölçülür. Bu aşamalar, endotel bağımlı vazodilatör cevabın ortaya çıkmasına neden olur (95).

### **2.2.3. Karotis İntima-Media Kalınlığı (KİMK)**

Normal arter duvarı üç tabakadan oluşur. En içteki lümeni çevreleyen tabaka intima'dır. Tek sıra biçiminde dizilmiş endotel hücreleri, bunları destekleyen subendotelyal matriks, bazal membran ve insan intimasına özel olarak az sayıda düz kas hücrelerinden oluşur. İntima kalınlığı, mekanik stresin değişkenliğine bağlı olarak yerel farklılıklar gösterir (96). Kan akımının oluşturduğu mekanik stresin fazla olduğu bölgelerde, düz kas hücreleri uyarılır ve bu bölgeyi kalınlaştıran proteoglikanları üretirler; bu bölgelerde bebeklikten itibaren tek tük makrofajlar da belirmeye başlar. Unutulmaması gereken nokta, kan akımına uyum nedeniyle oluşan bu kalınlaşmanın, damar lümenini kesinlikle daraltmadığıdır. Ancak ilginç olarak, bu bölgeler ateroskleroza yüksek derecede yatkınlık gösteren kesimlerdir (97). Sol koroner arterin, karotis arterinin ve karın aortunun distal kesimlerindeki çatlama yerleri bu duruma en tipik örneklerdir. İntimadan, internal elastik membran ile ayrılan orta tabakaya medya adı verilir ve kollajen, elastik lifler ve glikozaminoglikanlardan oluşan bir matriks içinde konsantrik olarak dizilmiş düz kas hücrelerinden oluşur. Adventisyadan eksternal elastik membran ile ayrılır. En dış tabaka ise adventisya'dır. Gevşek bir bağ dokusu yapısındaki bu tabaka, boyuna dizilmiş kollajen lifler, vaza vazorum ve sinir uçlarından oluşur (98).

İMK, ilk kez 1986 yılında Pignoli tarafından B-mod ultrasonografi ile ölçülmüştür (99). Ölçümlerin daha rahat yapılabilmesi ve karotis arterinin sık olarak incelenmesinden dolayı, 1990'lı yıllardan itibaren İMK ölçümünde karotis arterinin kullanılmasına başlanılmıştır. O tarihten beri yapılan çeşitli çalışmaların sonucunda KİMK aterosklerozu belirlemede yeni bir parametre olarak kullanılmaya başlanmıştır (97-100).

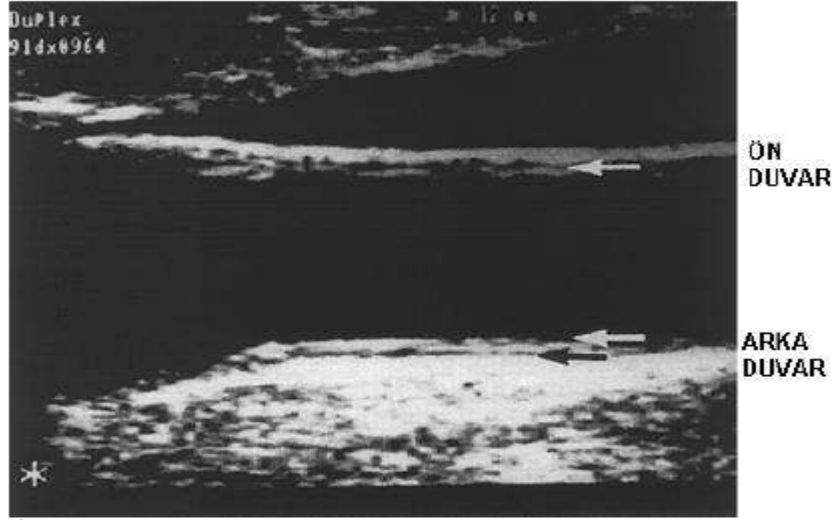
KİMK'nin ultrason ile gösterilmesi intima ile mediayı birbirinden ayıramaz. İMK'nin artışı, intima ve media tabakalarının kalınlaşması sonucunda olmaktadır (101). İntimal kalınlaşmadan primer olarak endotel fonksiyon bozukluğu sonucu oluşan ateroskleroz; medianın kalınlaşmasından ise genellikle hipertansiyona bağlı oluşan düz kas hipertrofisi sorumlu tutulmaktadır.

Sistemik bir hastalık olan ateroskleroz, çocukluk çağından başlayarak sessiz bir ilerleme ile klinik olarak (Mİ veya inme) orta ve ileri yaşlarda karşımıza çıkmaktadır. Çocukluk ve ergenlik döneminde risk faktörlerinin bulunması, bu ilerlemeyi hızlandırır. Bu nedenle, erken aterosklerotik değişikliklerin gösterilebilmesi, risk faktörlerinin azaltılabilmesi için çok önemlidir. Bu erken değişiklikler, İMK'nin artması ve arterlerin vazodilatatör fonksiyonlarının bozulmasıdır (102).

B-mod ultrasonografi noninvazif olması ve kolay uygulanabilirliği nedeniyle, bireylerdeki aterosklerotik yükün değerlendirilmesi açısından etkin bir yöntem olarak ortaya çıkmaktadır. B-mod ultrasonografi ile damar duvarının çeşitli katmanları, vücudun değişik bölgelerinde görüntülenebilir. İntima ve medianın toplam kalınlığının ölçümü en sık kullanılan yöntemdir. Karotis arterleri yüzeysel yerleşimleri, görüntülenmelerinin kolay olması, büyüklükleri ve hareketsiz olmaları nedeniyle en sık kullanılan damarlardır (103).

Karotis arterlerinin 2 boyutlu görüntülemesinde, damarın ön duvarı (transdusere yakın olan), lümen ve posterior duvar (transduserden uzak olan) ayırt edilebilir. Her iki duvarda sırası ile ekojenitesi yüksek, ekojenitesi zayıf ve ekojenitesi yüksek katmanlar ayırt edilebilir (Şekil 1). Ekojenitesi yüksek bölgenin üst sınırı (öncül sınır), eko veren anatomik geçiş bölgesine denk gelmektedir ve 'gain' ayarlarına bağımlı değildir. Ekojenitesi yüksek bölgenin alt sınırı (uzak sınır) ultrasonografi sisteminin 'gain' ayarlarına bağlıdır ve herhangi bir anatomik bölgeyi temsil etmez. İMK'nin ölçülmesinde, ekojenitesi yüksek bölgelerin öncül sınırlarının ölçülmesi tavsiye edilmektedir. Bu ölçüm yöntemine "öncül sınır yöntemi" denilmektedir. Arka duvarda ise lümen ile intima geçişi, ilk ekojen bölgenin öncül sınırına denk gelmektedir. Bu

duvarda ikinci ekojen bölgenin öncül sınırı ise media-adventisya sınırına uymaktadır. Arka duvarda İMK'nin ölçülmesinde sonografi ile histoloji arasında uyum mevcuttur. Öncül sınır yöntemi ile yapılan ölçümlerde yakın (ön) duvar yapısı histopatolojiye göre daha az ölçülmektedir. Adventisya, mediaya göre daha ekojeniktir ve yakın (ön) duvarda adventisya-media sınırından potansiyel ekolar, adventisyanın alt tabakalarındaki yüksek ekojeniteler nedeniyle kaybolmaktadır (103).



**Şekil 1.** Ön (yakın) ve Arka (uzak) Duvarın Ultrasonografik Görünümü

KİMK ölçümü kalp ritminden etkilenmediğinden, ilaç kesilmesine gerek duyulmadan yapılabilir. İMK ölçümü diyastol sırasında, lümen çapının en dar, İMK'nin ise en geniş olduğu an yapılır.

Sağlıklı bireylerde normal İMK 0.25-1.0 mm olarak kabul edilir. İMK yaşla ilişkilidir, yıllık 0.01-0.02 mm artış gösterir (104). Bu nedenle, yetişkinlerde normal olarak kabul edilen 1.0 mm sınırı gençlerde normal olarak kabul edilemez. Bugün için yaşa göre ayarlanmış bir skala bulunmasa da, genellikle gençlerde 0.75 mm üzerindeki değerler anormal olarak kabul edilmektedir. Bazı çalışmalarda ise anormal demek için o popülasyonun ortalama değerlerinin üzerinde olması gerektiği savunulmaktadır. KİMK progresyon hızında ise 0.02-0.05 mm/yıl artış anormal olarak kabul edilmektedir (102,104,105).

KİMK yaygınlığı ve derecesi, kardiyovasküler risk faktörleri ve semptomatik KAH'nin yaygınlığı ile ilişkili bulunmuştur. KAH ve inme gelişme riskini belirleyebilmiştir. Birçok çalışmada, KİMK ile KAH sıklığı arasında ilişki tespit edilmiştir (97,100,105).

Cardiovascular Health Study (CHS) çalışmasında, kardiyovasküler hastalık hikayesi olmayan 65 yaş üzerindeki 4476 vaka ortalama 6.2 yıl izlenmiştir. Bu çalışmada, İMK arttıkça yıllık inme ve KAH insidansının arttığı tespit edilmiştir (106).

Rotterdam çalışmasında, 55 yaş üzerindeki 8000 vaka ortalama 2.7 yıl takip edilmiş ve KİMK'de 0.163 mm'lik bir artışın, Mİ görülme riskinde 1.43 oranında bir artışa neden olduğu tespit edilmiştir. Kardiyovasküler risk faktörlerine göre bir ayarlama yapıldığında, bu risk 1.25 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada KİMK, yaş, erkek cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), sistolik kan basıncı, hipertansiyon, total kolesterol, diyabet arasında pozitif bir ilişki; HDL seviyeleri ile ters bir ilişki saptanmıştır (107).

İnsülin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) çalışması sonucunda insülin rezistansı ile İMK arasında yakın bir ilişki bulunmuştur. Diabetes mellitus olup kardiyovasküler hastalığı olmayan hastalarda KİMK progresyon hızı, diabetes mellitus olmayan hastalara göre on kat fazla saptanmıştır (108)

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### Araştırma Grubu

Çalışmaya, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Endokrinoloji Bilim Dalı'nda takip edilen, kötü glisemik kontrol nedeni ile insülin kullanma aşamasına gelen, 40 tip 2 diyabetli hasta alındı. Benzer yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksine sahip 25 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubu oluşturuldu. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri; tip 2 DM tanısı olup insülin tedavisi alanlar, gebelik ve laktasyon döneminde olanlar, kalp yetmezliği, hematolojik, neoplastik ve inflamatuvar hastalıkları olanlar, <15 ve >80 yaş olanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma öncesi yerel etik kurul onayı alındı.

Tüm hastaların anamnez ve fizik muayeneleri tamamlandıktan sonra, klinik ve demografik özellikleri kaydedildi: Yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (vücut ağırlığı/boyun karesi ( $\text{kg/m}^2$ )), HT (antihipertansif ilaçlar ile tedavi edilen, bilinen hipertansiyon veya 2 kez kan basıncı ölçümünün 140/90 mmHg üzerinde olması) ve hiperkolesterolemi (hiperkolesterolemi tedavisi alan ya da açlık ya da tokluk serum kolesterol düzeyinin 200 mg/dL üzerinde olması), sigara kullanımı (halen sigara içimi ya da geçmiş 12 ay içinde aktif sigara içilmesi) olarak tanımlandı. Çalışma için hastalarda 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri, kan ve serumda üre, kreatinin, HbA1c, açlık ve tokluk kan glukozu, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserit düzeyleri ölçüldü. Tüm hastalarda brakial arter renkli Doppler ve karotis ultrasonu yapıldı.

Hastalar mikrovasküler komplikasyonlar açısından değerlendirildi. Diyabetik retinopati, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından değerlendirildi. Background, preproliferatif ve proliferatif retinal değişiklikleri olan hastalar retinopatisi var şeklinde

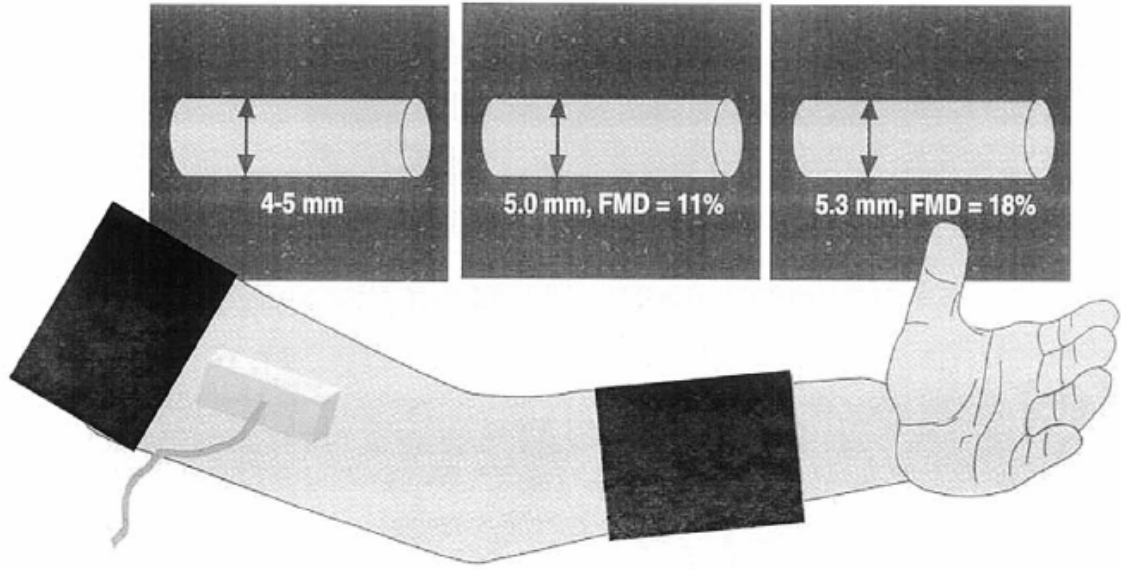
değerlendirildi. DN tanısı, 3 kez toplanan 24 saatlik idrar numunelerinin en az 2'sinde saptanan persistan mikroalbüminüri (30-300 mg/gün) veya makroalbüminüri (>300 mg/gün) varlığında konuldu. Ayrıca, başka böbrek veya üriner sistem hastalığı bulunmamaktaydı. Nöroloji Anabilim Dalı tarafından, nöropati açısından hastalar değerlendirildi. Mononöropati ve polinöropati açısından hastaların anamnezleri alındıktan sonra nörolojik muayeneleri yapıldı. Yüzeysel dokunma, ağrı, basınç ve 128 Hz diapozonla vibrasyon duyuları değerlendirildi. Otonom nöropati açısından hastalar sorgulandı. Bu bulgular eşliğinde, hastalar nöropati var veya yok şeklinde sınıflandırıldı.

### **Brakiyal Arter Doppler Ultrasonografi**

Standart tekniklere göre yapıldı. Teknik ATL-HD 5000- Bothel, Washington marka renkli Doppler ultrasonografi cihazı ile 12 MHz sektör transduser kullanılarak sol brakiyal arter üzerinde yapıldı. İlk önce dirseğin 4-5 cm üzerinden longitudinal olarak görüntülenen bazal brakiyal arter çapı, EKG kaydı eşliğinde diyastol sonuna denk gelecek şekilde, lümen intima arayüzü esas alınarak, ön-arka çap olarak ölçüldü. Ardından ön kola yerleştirilen sfigmomanometrik kaf, sistolik kan basıncının en az 50 mmHg üzerinde olacak şekilde (ortalama 250 mmHg) şişirilerek 5 dakika süreyle bekletildi. Daha sonra kaf indirilerek brakiyal arter boyunca reaktif hiperemi oluşturuldu. Arterin longitudinal görüntüsü kaf indirilmeden 30 saniye önce ve 2 dakika sonrasına kadar kaydedildi. Reaktif hiperemi safhasında, kaf indirildikten sonraki 15 saniye içinde 'pulsed-wave' Doppler ile brakiyal arterdeki hiperemik hız ölçüldü. Brakiyal arter ön-arka çapının tekrar ölçümü, birinci dakikada tekrarlandı. Hastalarda FMD değerleri belirlendikten sonra damar çapının normale dönmesi için 15 dakika beklendi. Endotel bağımsız vazodilatasyonu değerlendirmek için hastalara 15 dakikalık dinlenme periyodunu takiben, dilaltı nitrogliserin (NTG, 0.4 mg) verilerek 3-4 dakika beklendi ve nitrogliserin sonrası arter çapı ve akım hızı tekrar kaydedildi.

Endotel kaynaklı dilatasyonu ve endotel fonksiyonunu gösteren Flow Mediated Dilatation (FMD) aşağıdaki formüle göre hesaplandı (72):

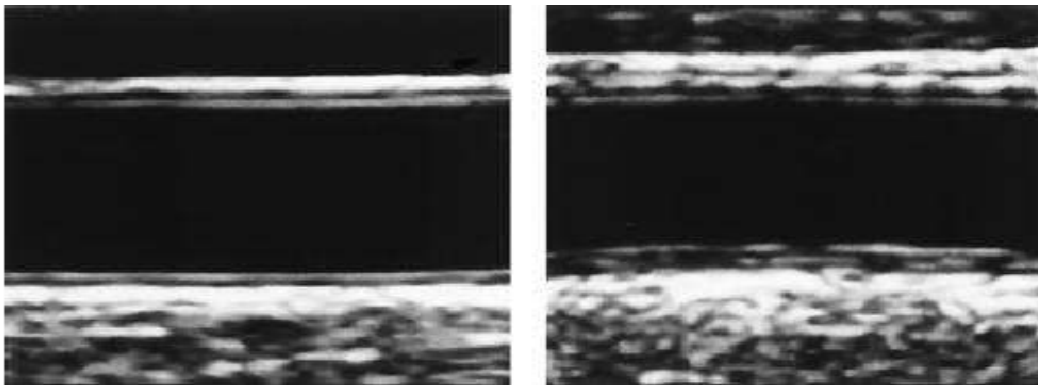
**FMD = % (Hiperemik Akım Sonrası Ortalama Çap - Bazal Çap) / Bazal Çap**



**Şekil-2.** FMD Ölçümünün Şematik Gösterimi

### **Karotis İntima-Media Kalınlığının Değerlendirilmesi**

KİMK ölçümlerinde, bütün hastalarda her iki *arteria carotis communis*, internal karotid arter ve karotis bulbusu ayrıntılı olarak morfoloji açısından incelendi. Aterosklerotik plak varlığı ve İMK, ayrı olarak değerlendirmeye alındı. Yalnızca arka (uzak) duvar 1 cm'lik alanda değerlendirildi ve İMK ölçümleri yapıldı. Aterosklerotik plaklı segmentler kullanılmadı. Ultrasonografik analiz için, lümen-intima ve media-adventisya yüzeylerinin karakteristik ekojenitelerinden yararlanılarak intima-media kalınlığı ölçüldü (**Şekil3**).



**Şekil-3.** İntima-Media Kalınlığının Ultrasonografik Görünümü. Solda Normal İntima-Media Kalınlığı Olan Karotis Arter; Sağda ise İntima-Media Kalınlığı Artmış Karotis Arter.



## **İstatistiksel Analiz**

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde, ‘SPSS 17.0 for Windows’ paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama, standart sapma, ortanca, en büyük ve en küçük değerler hesaplandı. Gruplar arasındaki farklılık, parametrik veriler için Student T Testi, nonparametrik veriler için Mann-Whitney U-Testi kullanılarak değerlendirildi. Korelasyon analizlerinde, Pearson ve Spearman korelasyon analizleri kullanıldı. Anlamlılık düzeyi olarak  $P < 0.05$  alındı.

#### 4.BULGULAR

Çalışmaya, insülin kullanma aşamasına gelmiş kan şekeri kontrolü kötü olan, ortalama yaşı  $57.2 \pm 10.8$  olan 40 tip 2 diyabetik hasta ve ortalama yaşı  $54.1 \pm 9.6$  olan 25 sağlıklı kontrol grubu alındı. Diyabetik hastalarda ortalama hastalık süresi  $89.9 \pm 90.9$  (0-360) ay ve ortalama HbA1c düzeyi  $10.12 \pm 1.2$  saptandı.

Çalışmada hastalar ve kontroller arasında yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, VKİ, TG, HDL, LDL, T. Kolesterol ve kreatinin açısından farklılık bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

Aterosklerozun erken bir belirteci olan KİMK, diyabetik hastalarda, kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ( $0.77 \pm 0.14$ 'e karşın  $0.67 \pm 0.10$ ,  $p = 0.001$ ). Diyabetik grupta akıma bağlı dilatasyon (FMD) yüzdelik değeri, nitrogliserinli, yani endotel bağımsız dilatasyondan (nitroglycerine mediated dilatation-NMD) anlamlı olarak daha düşük saptandı (sırasıyla;  $4.6 \pm 2.0$ 'a karşın  $10.5 \pm 3.9$ ,  $p < 0.0001$ ;  $15.3 \pm 5.8$ 'e karşın  $18.3 \pm 4.6$ ,  $p = 0.016$ ).

Tablo-3, hastalar ve kontrollerin demografik, laboratuvar ve ultrasonografik verilerini göstermektedir.

**Tablo-3.** Hastaların ve kontrollerin demografik, laboratuvar ve ultrasonografik verileri

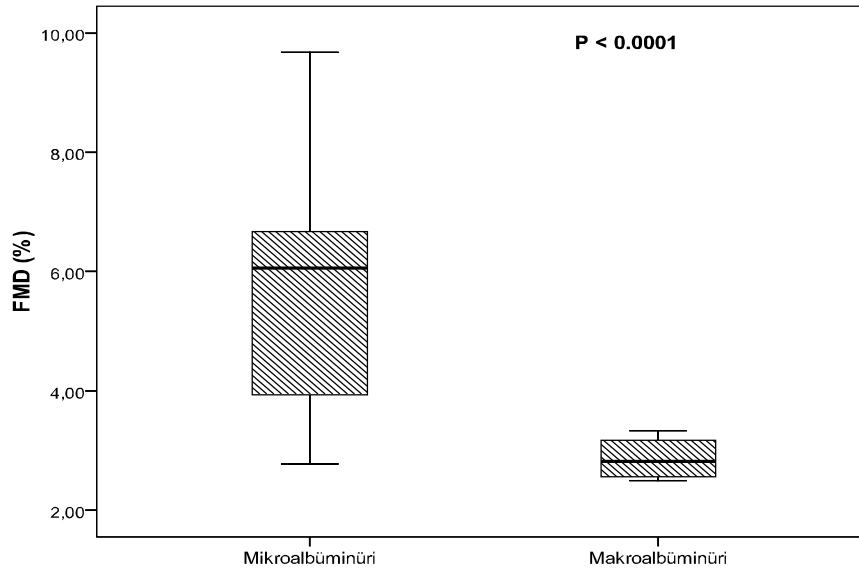
DEĞİŞKENLER	Kontrol Grubu	Hasta Grubu	P değeri
Yaş (yıl)	54.1±9.6	57.2±10.8	AD
Cinsiyet (K)	16	25	AD
Hipertansiyon	12	24	AD
Sigara	10	13	AD
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	27.4±4.2	27.7±2.7	AD
T.Kolesterol (mg/dL)	196.5±28.4	206.0 ±79.3	AD
LDL (mg/dL)	126.7±22.9	128.8±70.4	AD
Trigliserit (mg/dL)	144 (74-243)	178 (62-710)	AD
HDL (mg/dL)	40.1 ±8.8	37.9 ± 13.3	AD
Açlık kan şekeri (mg/dL)	93.8 ±6.4	227.2 ±119.7	<b>&lt;0.0001</b>
Kreatinin (mg/dL)	0.82 ±0.2	0.91 ±0.3	AD
KİMK (mm)	0.67 ±0.10	0.77 ±0.14	<b>0.001</b>
Akıma bağlı dilatasyon (%)	10.5 ±3.9	4.6 ±2.0	<b>&lt;0.0001</b>
Nitratla dilatasyon (%)	18.3 ±4.6	15.3 ±5.8	<b>0.016</b>

Hastalar retinopati, nefropati ve nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonların gelişimi yönünden incelendi. Toplam 40 hastanın 15'inde en az 1, 16'sında 2, 9'unda 3 mikrovasküler komplikasyon mevcuttu. Hastaların %27.5'inde retinopati, %57.5'inde nöropati, %60'ında mikroalbuminüri ve %40'ında makroalbuminüri saptandı. Hastaların hiçbirinde normoalbuminüri saptanmadı.

Komplikasyonlar açısından hastalar karşılaştırıldığında; retinopatisi olanlarda olmayanlara göre FMD yüzdelik değeri anlamlı olarak daha düşük (%3.3±1.3'e karşın 5.0±2.0, p=0.006) bulundu. KİMK, retinopatisi olanlarda daha yüksek bulundu (0.87±0.09'e karşın 0.73±0.13 mm, p=0.002). Retinopatisi olanlar daha yaşlı (65.9±8.7'ye karşın 53.9±9.7 yıl, p=0.001) ve bu grupta diyabetin süresi daha fazlaydı (166.3±111.9'a karşın 61.0±62.3 ay, p=0.005). Retinopatisi olan ve olmayan olgular arasında cinsiyet, T.kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, kreatinin, VKİ ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05).

Nöropati açısından hastalar değerlendirildiğinde, nöropatisi olanlarda (n=23) olmayanlara (n=17) göre, daha ileri yaş ( $61.4 \pm 10.1$ 'e karşı  $51.4 \pm 9.1$ ,  $p=0.006$ ) ve diyabetin süresi daha yüksek ( $111.7 \pm 93.9$  karşı  $60.5 \pm 80.1$   $p=0.04$ ) olarak saptandı. Nöropatisi olan ve olmayan olgular arasında FMD yüzdelik değeri, KİMK, T.Kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, kreatinin, VKİ ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Nefropati açısından hastalar değerlendirildiğinde; hastaların hiçbirinde normoalbuminüri saptanmadı. 24 hastada mikroalbuminüri, 16 hastada makroalbuminüri saptandı. Makroalbuminüri ve mikroalbuminüri olan hastalar karşılaştırıldığında; makroalbuminürisi olan hastalarda mikroalbuminürisi olanlara göre FMD yüzdelik değerini anlamlı olarak daha düşük ( $2.9 \pm 0.7$ 'ye karşı  $5.6 \pm 1.9$ ,  $p<0.0001$ ) (Şekil-4), KİMK'yi anlamlı olarak daha yüksek ( $0.84 \pm 0.15$ 'e karşı  $0.72 \pm 0.11$ ,  $p=0.008$ ) bulduk. VKİ, makroalbuminüri olanlarda daha düşük ( $26.6 \pm 2.7$ 'ye karşı  $28.4 \pm 2.5$ ,  $p=0.029$ ) bulundu. Makroalbuminüri ve mikroalbuminüri olan olgular arasında; yaş, T.Kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, kreatinin, diyabet süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo-4, Tablo-5).



**Şekil-4.** Makroalbuminüri ve Mikroalbuminüri Olanlar Arasında Akıma Bağlı Dilatasyon (%) Değerinin Karşılaştırılması

**Tablo-4.** Mikrovasküler Komplikasyonlar ile Akıma Bağlı Dilatasyon (%) Değeri

Mikrovasküler Komplikasyonlar	FMD (%)		P
	Mean±SD	Median (Min – max)	
<b>Nefropati</b>			<b>&lt;0.0001</b>
Mikroalbüminüri	5.6±1.9	6.1 (2.8-9.7)	
Makroalbüminüri	2.9±0.7	2.8 (2.5-5.4)	
<b>Retinopati</b>			<b>0.006</b>
Var	3.3 ± 1.3	2.8 (2.5-6.7)	
Yok	5.0 ± 2.0	5.4 (2.5-9.7)	
<b>Nöropati</b>			0.311
Var	4.4± 2.0	3.3 (2.5-9.6)	
Yok	4.8±1.9	4.8 (2.5-8.3)	

**Tablo-5.** Mikrovasküler Komplikasyonlar ile Karotis İntima-Media Kalınlığı

Mikrovasküler Komplikasyonlar	KİMK (mm)		P
	Ortalama±SD	Ortanca (Min – max)	
<b>Nefropati</b>			<b>0.008</b>
Mikroalbüminüri	0.72±0.11	0.7 (0.5-0.9)	
Makroalbüminüri	0.84±0.15	0.85 (0.5-1.1)	
<b>Retinopati</b>			<b>0.002</b>
Var	0.87±0.09	0.9 (0.7-1.0)	
Yok	0.73±0.13	0.7 (0.5-1.1)	
<b>Nöropati</b>			0.068
Var	0.80±0.11	0.8 (0.6-1.0)	
Yok	0.72±0.15	0.7 (0.5-1.1)	

Diyabetik hastalarda yapılan korelasyon analizinde, komplikasyon sıklığı ile FMD arasında negatif ( $r = -0.33$ ,  $p = 0.037$ ); KİMK ( $r = 0.43$ ,  $p = 0.006$ ), diyabetin süresi ( $r = 0.47$ ,  $p = 0.002$ ) ve yaş ( $r = 0.59$ ,  $p < 0.0001$ ) ile pozitif korelasyon saptandı. T.Kolesterol, trigliserit, LDL, HDL, HbA1c arasında bir ilişki saptanmadı (Tablo 6).

**Tablo-6.** Mikrovasküler komplikasyonların sayısı ile klinik, laboratuvar ve ultrasonografik veriler arasındaki korelasyon

Değişkenler	r	P
Yaş	0.59	<b>&lt;0.0001</b>
T.Kolesterol	0.11	0.48
Trigliserit	0.10	0.54
LDL	0.06	0.71
HDL	0.04	0.77
HbA1c	0.22	0.17
Hastalığın süresi	0.47	<b>0.002</b>
FMD	-0.33	<b>0.037</b>
KİMK	0.43	<b>0.006</b>

## 5.TARTIŞMA

Biz çalışmamızda, insülin kullanma aşamasına gelmiş tip 2 diyabetli hastalarda endotel fonksiyonlarında bozulma ve KİMK’de artma saptadık ve bu parametrelerle mikrovasküler komplikasyonların sıklığı arasında anlamlı ilişki bulduk.

Endotelyal disfonksiyon, endotelin kendisinin ve kan hücrelerinin fonksiyonlarında anormalliğe yol açan, endotelin özelliklerinin bozulması olarak tanımlanır. Klinik pratikte, endotelyal disfonksiyon, endotelyal NO üretimini yansıtan brakial arter vazoreaktivitesi ile değerlendirilebilir (109).

Tip 2 diyabet, yüksek mortalite ve morbidite ile sonuçlanan erken ateroskleroz gelişimi ile karakterizedir (1). Vasküler endotelyal fonksiyonun bozulması, ateroskleroz gelişiminde ilk basamaktır. Endotelyal disfonksiyon, değişen vasküler reaktivitenin önemli bir belirleyicisidir ve diyabetteki mikro- ve makrovasküler komplikasyonların oluşumunda temel bir rol oynar (110,111). Biz de çalışmamızda, diyabetik grupta kontrollere göre bozulmuş endotelyal fonksiyonu ve aterosklerozun erken bir göstergesi olan artmış KİMK’yi bulduk.

Diyabetik mikroanjiyopati ve özelde koroner arter hastalığı olmak üzere, makroanjiyopatinin sık birlikteliği fenomeni, son dekatlarda tarif edilmiştir. Örneğin, Framingham Çalışması’nda, tip 2 diyabetli vakalarda DR ve makroanjiyopati varlığı arasında bir ilişkinin var olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın kayıtlarına göre, daha genç yaştaki alt gruplardaki retinopati varlığı, kardiyovasküler olay riskini yaklaşık 15 kat arttırmıştır (112). Diyabetik nefropati, nöropati, retinopati ve ateroskleroz da dahil olmak üzere diğer komplikasyonlarla güçlü olarak ilişkilidir (113). Bu gerçekler; diyabetik mikroanjiyopati, ateroskleroz ve endotelyal disfonksiyonun fonksiyonel ve

biyokimyasal belirteçleri arasındaki ilişkinin incelenmesinin haklı gerekçelerini oluşturur. Bu çalışmaların sonuçları, mikrovasküler komplikasyonları olan diyabetik hastalarda, daha ihtiyatlı kardiyovasküler bakımın gerekliliğine işaret eden önemli pratik ipuçları taşıyabilir.

Tip 2 diyabetik hastalarda mikrovasküler komplikasyonlar ile endotel fonksiyonları arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar olmasına rağmen, bu çalışmalarda farklı sonuçlar mevcuttur.

Tip 2 diyabette, DR ve KİMK ile ölçülen makroanjyopati arasındaki ilişki, bazı çalışmalara konu olmuştur. Örneğin, tip 2 diyabette DR ve artmış KİMK birlikteliği, CURES-2 Çalışması'nın çapraz kesitsel analizinde tarif edilmiştir (114). Sonuçlar diyabet süresi ve HbA1c gibi bazı klasik risk faktörleri için standardize edildikten sonra bile, gruplar arasındaki anlamlı fark halen korunmuştur (114). Buna ek olarak, Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Çalışması'nın benzer çapraz kesitsel analizi de, KİMK ile DR evresi arasındaki ilişkiye dair bilgiler sağlamıştır (115). Son zamanlarda, DR ve kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişkileri inceleyen iki prospektif çalışma yayınlanmıştır. İlk yayında, EURODIAB grubu DR'si olan tip 2 diyabetli hastalarda, kardiyovasküler hastalık insidansı için risk artışı olduğunu bulmuştur (116). Diğer yandan, tip 2 diyabetteki büyük, prospektif, gözlemsel Valpolicella Heart Diabetes Study (VHDS) Çalışması'nda, başlangıçta gözlemlenen birliktelik, arteriyel hipertansiyonun da dahil olduğu bir dizi klasik risk faktörü için ayarlama yapıldıktan sonra, doğrulanmamıştır (117).

Özetle, önceki ve mevcut çalışmalar, tip 2 diyabetli vakalarda, klasik risk faktörlerinin (örneğin; yaş, diyabet süresi, HbA1c ve diğer bazıları) ötesine geçtiği görülen, mikro- ve makrovasküler komplikasyonların ortak bir kaynağı olduğunu destekleyen, DR ve aterosklerozun çeşitli manifestasyonları arasındaki birlikteliği göstermiştir. Hint toplumunda yürütülen önceki bir çalışmada, DR ve DN gibi mikrovasküler komplikasyonları olan bireylerde, daha düşük FMD eğilimi bulunmuş; bununla birlikte, birliktelik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (118).

Suetsugu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, FMD, DR olmayan gruptaki bireylerle karşılaştırıldığında, proliferatif DR olan tip 2 diyabetli vakalarda anlamlı olarak daha düşüktü (119). Ancak, DR'si olan hastaların tamamı değerlendirildiğinde, sonuçlar anlamlı değildi. Hecke ve arkadaşları, dolaşımdaki intersellüler adezyon molekülü-1 ile değerlendirilen endotelial fonksiyon ile retinopati arasında ilişki



bulmuşlardır (120). Ancak, aynı grup sonraki çalışmasında, FMD ile retinopati arasında ilişki saptamamıştır (121).

Bizim çalışmamızda, retinopatili hastalarda, FMD'yi anlamlı olarak daha düşük ve KİMK'yi de daha yüksek saptadık. Bunun muhtemel nedeni, bizim çalışmamızda retinopati saptanan hastaların daha yaşlı ve daha uzun diyabet süresine sahip bireyler olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Biz çalışmamızda, FMD ve KİMK ile nöropati arasında ilişki bulmadık. Bu da, nöropatinin tanısı için kullandığımız kantitatif yöntemleri daha az sıklıkla kullanmamıza bağlı olabilir. Bazı çalışmalar, diyabetik nöropati ile artmış mortalite ilişkisini göstermişlerdir (122,123); bununla birlikte, glisemik kontrolü geliştirmek dışında, diyabetik nöropati için spesifik herhangi bir tedavi yoktur. Bu nedenle, altta yatan mekanizmaların ve potansiyel olarak değiştirilebilir olan risk faktörlerinin belirlenmesi büyük önem taşır. Diyabetik nöropatinin patogeneğinde, vasküler ve metabolik faktörler arasındaki etkileşimlerin yer aldığını destekleyen bazı yayınlar vardır. Bununla birlikte, insan çalışmalarında, vasküler duvar özellikleri ve diyabetik nöropati arasında, doğrudan hiçbir ilişki gösterilmemiştir (124-126).

Suetsugu ve arkadaşları, tip 2 diyabetli 102 hastada yapmış oldukları çalışmada, nöropatinin en güçlü olmak üzere, bütün mikroanjiyopati tiplerinin FMD ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (119). Bizim çalışmamızdan farklı olarak nöropati ile FMD arasında saptanan bu güçlü ilişki, onların nöropati tanısı için motor ve duyuşal sinir iletim hızlarının ölçümünü kullanmış olmaları; buna karşılık, bizim çalışmamızda sadece seçilmiş vakalarda elektromiyografi tanı aracının kullanılması olabilir.

Makino ve arkadaşları, 217 diyabetli hastayı kapsayan çalışmalarında, normoalbuminüri hastalarla karşılaştırıldığında, mikro- ve makroalbuminüri hastalarda, azalmış FMD oranları bulmuşlardır. Aynı zamanda, albumürinin derecesi ile FMD arasında da anlamlı bir korelasyon saptamışlardır. Onlar, vasküler endotel hücrelerinin bir ürünü olan von Willebrand Faktör düzeyleri ile albumürini arasında bir ilişki bulmamışlar; dolayısıyla, bozulmuş NO üretimine bağlı endotel disfonksiyonun mikro- ve makroalbuminüri hastalarda spesifik olarak indüklendiğini ileri sürmüşlerdir (127). Spontan albumürininin bir sıçan modelinde, bu hipotezi destekleyen, koroner endotel-bağımlı dilatasyonunda bozulma saptanmıştır (128). Bir başka kemirgen diyabetik modelinde de, renal NO üretiminin azalmış olduğu ve NO üretimindeki bu azalmanın, ateroskleroz gelişiminde olduğu kadar, diyabetik nefropati gelişiminde de rol oynayabildiği ileri sürülmüştür (129).

HOORN Çalışması'nda da, mikroalbuminürinin hem diyabetiklerde hem de sağlıklı erişkin popülasyonda endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Endotel disfonksiyonunun mikroalbuminüri gelişiminin habercisi olduğu düşünülmüş, ancak patogenezdaki mekanizma net olarak anlaşılamamıştır (130).

Bizim çalışmamızda, hastaların hepsinde nefropati saptandı, normoalbuminürik hastamız yoktu. Hastalarımızdaki nefropatinin bu yüksek insidansı, kötü glisemik kontrole bağlı olabilir. Ayrıca, bizim hastalarımızdan hiçbiri insülin tedavisi almamıştı. Kötü glisemik kontrol ve yüksek nefropati sıklığı arasındaki ilişki önceki çalışmalarda bildirilmiştir. UKPDS Çalışması'nda hiperglisemi için yoğun tedavi alan grupta, mikroalbuminüri görülme sıklığında %30 azalma olduğu gözlenmiştir (24, 31). Bu nedenle, mikroalbuminürinin önlenmesi için, mümkün olduğunca erken aşamada <%7 HbA1c düzeyini hedefleyen, yoğun antihiperglisemik tedavi uygulanmalıdır.

Biz hastalarımızın %60'ında mikroalbuminüri, %40'ında makroalbuminüri saptadık. Makroalbuminüri olanlarda, mikroalbuminüri olanlara göre, FMD'yi daha düşük ve KİMK'yi de daha yüksek saptadık. Bu bulgular, endotelial disfonksiyonun, diyabetli hastalardaki ateroskleroz ve albuminüri arasındaki ilişkiden sorumlu olduğunu desteklemektedir. Bu bulgu da, diyabetik mikroanjyopati ve makroanjyopatının birbirleri ile bağlantılı ve paralel işleyen süreçler olduğunu göstermektedir.

Yokoyama ve arkadaşları, mikroalbuminürisi olan gruptaki hastaların karotis intima-media kalınlıklarını, normoalbuminürik hastalara göre daha kalın ölçtüklerini belirtmişlerdir (131). Bizim hasta popülasyonumuz değerlendirildiğinde, proteinürisi yüksek olan hasta grubunda, karotis intima-media kalınlıklarını artmış olarak bulduk. Sonuç olarak, albuminüri/proteinüri tip 2 diyabetik hastalarda, vasküler risk faktörlerinin, mikro- ve makrovasküler hastalığın bağımsız bir göstergesidir ve erken serebrovasküler/kardiyovasküler hastalığın bir belirteci olarak potansiyel bir role sahiptir.

Biz ayrıca çalışmamızda, FMD ve KİMK ile mikrovasküler komplikasyonların sıklığı arasında anlamlı ilişki saptadık. Bu korelasyon, büyük damarlardaki vasküler endotelial bozulmanın, mikrovasküler komplikasyonların gelişimi ve sıklığı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Biz, endotelial fonksiyonlardaki bozulmayı, nefropati ve retinopatisi olan hastalarda saptadık, ancak aynı sonucu nöropatili hastalarda bulmadık. FMD ile mikrovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişki açısından beklenenden farklı sonuçlar

elde edilmesi, her bir komplikasyonun taranması aşamasında, doğrulayıcı ve alternatif tanı yöntemlerinin kullanılması gerekliliğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, biz çalışmamızda insülin kullanma aşamasına gelmiş tip 2 diyabetik hastalarda endotel fonksiyonlarında bozulma ve KİMK'de artma saptadık ve bu parametrelerle, mikrovasküler komplikasyonların sıklığı arasında anlamlı ilişki bulduk. Bu bulgu, diyabetik mikroanjyopati ve makroanjyopatinin birbirleri ile bağlantılı olduğunu göstermektedir.

## 6.ÖZET

### **Kötü Glisemik Kontrolü Olan Tip 2 Diyabetes Mellitus Hastalarında Mikrovasküler Komplikasyonlar ile Karotis İntima-Media Kalınlığı ve Endotel Fonksiyonları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi**

**Amaç.** Tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) hastalarında, mikrovasküler komplikasyonlar ile endotel fonksiyonları arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bizim amacımız, kötü glisemik kontrol nedeniyle insülin başlanma aşamasında olan T2DM hastalarında, mikrovasküler komplikasyonlar ile karotis intima-media kalınlığı (KİMK) ve akıma bağlı dilatasyon (FMD) ile değerlendirilen endotel fonksiyonları arasındaki ilişkiyi incelemektir.

**Materyal ve Metot.** Çalışmaya ortalama yaşı  $57.2 \pm 10.8$  olan 40 T2DM hastası ve ortalama yaşı  $54.1 \pm 9.6$  olan 25 sağlıklı kontrol alındı. Tüm hastalarda yüksek rezolüsyonlu ultrasonografi kullanılarak, FMD ve KİMK ölçüldü. Hastalar mikrovasküler komplikasyonlar açısından değerlendirildi, klinik ve demografik özellikleri kaydedildi.

**Bulgular.** Diyabetik hastalarda ortalama hastalık süresi  $89.9 \pm 90.9$  (0-360) ay ve ortalama HbA1c düzeyi  $10.12 \pm 1.2$  saptandı. Hastaların %27.5'inde retinopati, %57.5'inde nöropati, %60'ında mikroalbuminüri ve %40'ında makroalbuminüri saptandı. KİMK, diyabetik hastalarda kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Diyabetik grupta FMD yüzdelik değeri anlamlı olarak daha düşük saptandı. Diyabetik hastalarda yapılan korelasyon analizinde, komplikasyon sıklığının FMD ile negatif olarak ve KİMK, diyabetin süresi ve yaş ile pozitif olarak korele olduğu saptandı.

**Sonuç.** Biz çalışmamızda, insülin kullanma aşamasına gelmiş T2DM hastalarında endotel fonksiyonlarında bozulma ve KİMK'de artma saptadık ve bu parametrelerle mikrovasküler komplikasyonlar arasında anlamlı ilişki bulduk. Bu bulgu da, diyabetik mikroanjyopati ve makroanjyopatinin birbirleri ile bağlantılı ve paralel işleyen süreçler olduğunu desteklemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Tip 2 diyabetes mellitus, endotelial disfonksiyon, karotis intima-media kalınlığı

## 7.SUMMARY

### **Evaluation of The Relationship Between Microvascular Complications and Carotid Intima-Media Thickness and Endothelial Functions in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Poor Glycemic Control**

**Objective.** There have been contradictory results in the studies evaluating the relationship between microvascular complications and endothelial functions in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). We aimed to investigate the relationship between microvascular complications and, carotid intima-media thickness (CIMT) and endothelial functions evaluated by flow mediated dilatation (FMD) in patients with T2DM, who were subject to initiate insulin therapy because of poor glycemic control.

**Material and Method.** 40 patients with T2DM with a mean age of  $57.2 \pm 10.8$  years and 25 healthy control subjects with a mean age of  $54.1 \pm 9.6$  years were included in the study. FMD and CIMT were measured in all patients using high resolution ultrasonography. The patients were evaluated in terms of microvascular complications and, clinical and demographic features were recorded.

**Results.** The mean duration of the disease was  $89.9 \pm 90.9$  (0-360) months and the mean percentage of HbA1c was  $10.12 \pm 1.2\%$  in the diabetic patients. Retinopathy was detected in 27.5%, neuropathy in 57.5%, microalbuminuria in 60% and macroalbuminuria in 40% of the patients. CIMT was detected significantly higher in diabetic patients, when compared with the control subjects. The percentage value of FMD was detected significantly lower in the diabetic group. The correlation analysis of the diabetic patients revealed that the frequency of the complications was negatively

correlated with FMD and, positively correlated with CIMT, the duration of diabetes and age.

**Conclusion.** We found an impairment in endothelial functions and an increase in CIMT and, a significant correlation between these parameters and microvascular complications in diabetic patients, who were subject to initiate insulin therapy because of poor glycemic control. This finding suggests that diabetic microangiopathy and macroangiopathy are related to each other in a paralel way.

**Key Words:** Type 2 diabetes mellitus, endothelial dysfunction, carotid intima-media thickness

## 8.KAYNAKLAR

1. Ronald A. Codario. Çeviri : Karsıdag K, Sağlam H.Tip 2 Diyabet, Pre-Diyabet ve Metabolik Sendrom: Birinci Basamak Tanı ve Tedavi Rehberi- Bölüm 8. Humana Press 2005
2. Yoshida T, Kawano H, Miyamoto S, Moyayama T, Fukushima H, Hirai N, Ogawa H. Prognostic value of flow-mediated dilation of the brachial artery in patients with cardiovascular disease. Intern Med. 2006;45:575-9
3. R.M. Palmer, A.G. Ferrige, S. Moncada, Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium derived relaxing factor, Nature .1987;327: 524–526.
4. P.F. Davies, S.C. Tripathi, Mechanical stress mechanisms and the cell: an endothelial paradigm, Circ. Res. 1993;72: 239– 245.
5. E.G. Nabel, A.P. Selwyn, P. Ganz, Large Coronary arteries in humans are responsive to changes in blood flow an endothelial dependent mechanisms that fails in patients with atherosclerosis, J. Am. Coll. Cardiol.1990;16: 349–356.
6. D.S. Celermajer, K.E. Soresen, V.M. Gooch, D.J. Spiegelhalter, O.I. Miller, I.D. Sullivan, J.K. Lloyd, J.E. Deanfield, Non invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis, Lancet 1992;340:1111– 1115.
7. Salonen, J.T. Salonen, Determinantants of carotid intimal media thickness: a population based ultrasonography study in Eastern Finnish men, J. Int. Med. 1999;229: 225–231.
8. V. Vijay, C. Snehalatha, R.S. Mohan, B. Mamtha Nair, A. Ramachandran, Increased carotid intimal media thickness precedes albuminuria in South Indian type 2 diabetic subjects,Br. J. Diabetes Vasc. Dis. 2003;3: 146–149.
9. R. Kawamori, Y. Yamasaki, H. Matsushima, H. Nishizawa, K. Nao, H. Hougaku, H. Maeda, N. Nanda, M. Matsumoto, T. Kamada, Prevalence of carotid atherosclerosis in diabetic patients, Diabetes Care 1992;15: 1290–1294.
10. D. Porte, S.R. Sherwin, A. Bason, Ellenberg and Refkin’s Diabetes Mellitus, McGraw Hill Medical Publishing Division, USA, 2003, p. 845.
11. F.W. Lo Gerfo, J.D. Coffman, Vascular and microvascular disease of the foot in diabetes, N. Engl. J. Med. 1984;311: 1615.
12. P.M. Vanhouttem, The endothelium-modulator of vascular smooth muscle tone, N. Engl. J. Med. 1988;319: 512.



13. R.A. Cohen, Dysfunction of vascular endothelium in diabetes mellitus, *Circulation* 1993;87: V67
14. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27: 5–14
15. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047–1053
16. Yenigün M. *Kardiyovasküler Diyabet. İ.Ü basımevi ve Film Merkezi İstanbul* 1997
17. Kannel WB. Contribution of the Framingham Study to the Coquest of Coronary Artery Disease. *Am. J. Cardiol.* 1988;62:1109-1112,
18. Markku Laakso. Epidemiology and Diagnosis of Type 2 Diabetes. Text book of Type 2 Diabetes. Ed. B.J. Goldstein, D.Müller-Wieland *J Clin Invest* 1999; 104: 33-39
19. Bennett PH, Rewers MJ, Knowler WC. Epidemiology of Diabetes Mellitus in Ellenberg and Rifkin's *Diabetes Mellitus*. Mc Graw Hill 2003; pp: 277-300
20. King H, Aubert RE, Herman WH. *Global Burden of Diabetes 1995–2025*.
21. Satman İ, et al. Epidemiology Study. Population-based study of diabetes and related risk characteristics of Turkey. *Results of the Turkish Diabetes Care* 2002; 25: 1551–1556
22. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2008. *Diabetes Care* 31:12-54, 2008
23. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 15-35
24. DCCT: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med.* 1993;329:977–986.
25. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.*2000;321:405–412.
26. DCCT-EDIC: Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *N Engl J Med.*342:381–389,

27. Martin CL, Albers J, Herman WH, Cleary P, Waberski B, Greene DA, Stevens MJ, Feldman EL: Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion. *Diabetes Care* 29:340–344, 2006
28. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 353:2643–2653, 2005
29. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 28:103–117, 1995
30. UKPDS: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352:854–865, 1998
31. UKPDS: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352:837–853, 1998
32. Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M: NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. *Diabetes* 43:960–967, 1994
33. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, Golden SH: Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 141:421–431, 2004
34. American Diabetes Association: Postprandial blood glucose (Consensus Statement). *Diabetes Care* 24:775–778, 2001
35. Ceriello A, Taboga C, Tonutti L, Quagliaro L, Piconi L, Bais B, Da Ros R, Motz E: Evidence for an independent and cumulative effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on endothelial dysfunction and oxidative stress generation: effects of short and long-term simvastatin treatment. *Circulation* 106:1211–1218, 2002
36. Gaede P, Vedel P, Parving H, et al. The Steno Type 2 Study: Intensive multifactorial intervention delays progression in diabetic micro and macroangiopathy in microalbuminuric type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 1998; 41(1): 4.
37. Nickenig G, Böhm M. Interaction between insulin and AT1 receptor: relevance for hypertension and arteriosclerosis. *Basic Res Cardiol* 1998; 93: 135-139.

38. Lu M, Kuroki M, Amano S, et al. Advanced glycation end products increase retinal vascular endothelial growth factor expression. *J Clin Invest* 1998; 101: 1219-1224
39. Breyerj A. Diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 533-547.
40. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994; 331: 1480-1487.
41. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1988; 318: 1315-1321.
42. Schmidt AM, Yan SD, Wautier JL, et al. Activation of receptor for advanced glycation end products: a mechanism for advanced dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis. *Circ Res* 1999, 84: 489-497
43. Grene DA, Lattimer SA, Sima AAF. Pathogenesis and prevention of diabetic neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev* 1988; 4: 201-221.
44. Bursell SE, Clermont AC, Aiello LP, et al. High dose vitamin E supplementation normalizes retinal blood flow and creatinine clearance in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1245-1251.
45. Bursell SE, King GL. Can protein kinase C inhibition and vitamin E prevent the development of diabetic vascular complications? *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 45: 169-182.
46. American Diabetes Association. Role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1989;12:573-579.
47. Abbott RD, Donahue RP, Kannel WB et al. The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women. The Framingham Study. *JAMA* 1988;260:3456–3460.
48. Hamsten A, Steiner G: Non-insulin-dependent diabetes mellitus and atherosclerosis: A lipoprotein perspective (Editorial). *J Intern Med Suppl* 736:1–3, 1994.
49. Kahn CR, Weir GC, King GL, Moses AC, Smith RJ, Jacobson AM; Joslin's Diabetes Mellitus 14th Edition, 2005(a);332-340.
50. Marchant B, Umachandran V, Stevenson R, et al. Silent myocardial ischemia: Role of subclinical neuropathy in patients with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1433–1437.

51. Kannel WH, McGee DL, Diabetes and cardiovascular disease: The Framingham Study. JAMA 1979;24:2035-2038.
52. Burchfiel CM, et al glucose intolerance and 22-year stroke incidans: the Honolulu heart programe. Stroke 1994;25:951-957.
53. Kreines K et al. The course of peripheral vascular disease in non-insulin-depentend diabetes. Diabetes Care 1985;8:235-243.
54. Lanzern P. Topographic distribution of peripheral arteriopathy in non diabetics and type 2 diabetics. Kardiol 2001;90:99-103.
55. Lee JS, et al lower extremity amputation: incidence, risk factors and mortality in the Oklahoma İndian Diabetes Study. Diabetes 1993;42:876-882.
56. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G. Diabetik nefropati. Nefroloji el kitabı Nobel Tıp Kitabevleri 2007;243-251.
57. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S; İç Hastalıkları Güneş kitapevi 2003; 2279-2332.
58. Bayraktar MZ. Diyabetik Retinopatinin Epidemiyolojisi, Editörler: Özkan Ş, Akar S. Diyabetik Retinopati, 2000;bölüm 1, s.1-9. İstanbul.
59. Frank RN, Diabetic Retinopathy. N Engl J Med.2004:350.
60. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW: Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. Diabetes Care 2000;23(2):54-64
61. Stitt AW, Jenkins AJ, & Cooper ME (2002) Advanced Glycation Endproducts in diabetic complications. Expert Opinion in Investigational Drugs 2002;11:1205-1223.
62. Greene DA, Feldman EL, Stevens MJ et al Diabetic neuropathy In: Diabetes Mellitus. Porte D, Sherwin R, Rifkin H. (Eds) Appleton & Lange, East Norwalk, CT, 1995.
63. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy and nephropathy in a population-based cohort. The Rochester Diabetic Neuropathy Study Neurology 1993;43:234.
64. Humphrey LL, Palumbo PJ, Butters MA et al. The contribution of non-insukindependent diabetes to lower-exremty amputation in the comminity Arch Intern Med 1994; 154:885.
65. Vinik AI, Park TS, Stansberry KB, Pittenger GL. Diabetic neuropathies. Diabetologia 2000;43: 957-973.
66. Hoogverf BJ Complications of Diabetes Mellitus. İnternatoinal Journal of Diabetes 2005; 25(3):63-69.

67. Brown MR, Dyck PJ, McClearn GE et al. Central and peripheral nervous system complications. *Diabetes* 1982; 32(1):65.
68. Chorkroerty S, Reyes MG, Rubino FA et al. The Syndrome of diabetic amyotrophy. *Ann Neurol* 1977;2:131.
69. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005;28: 956-962.
70. Almdal T, Norgaard K, Feldt-Rasmussen B, et al: Predictive value of microalbuminuria in IDDM. A five-year follow-up study, *Diabetes Care* 17, 120–125, 1994.
71. Prevention of Diabetes Mellitus, WHO Technical Report Series 844, Geneva, 1994.
72. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G. Diabetik nefropati. *Nefroloji el kitabı Nobel Tıp Kitabevleri* 2007;243–251.
73. Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, et al: Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insülin- dependent diabetes mellitus, 1982; *Lancet* 1, 1430–1432.
74. Yenigün M. Altuntaş Y. Her yönüyle diabetes mellitus.2. Baskı. 2001 İstanbul.
75. Braunwald E. Fauci A.S., Kasper D.L., Hauser S.L., Longo D.L., Jameson J.L. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 15 th Edition. 2001;S: 2109–2143. International Edition.
76. Bakris GL, Sowers JR: Microalbuminuria in diabetes: focus on cardiovascular and renal risk reduction. *Curr Diab Rep*; 2002;2 (3): 258–62.
77. Candegir Yılmaz, Temel Yılmaz, Şazi İmamoğlu. Diabetik Nefropati. In: *Diabetes Mellitus 2000*, Mayıs 2000, Gri Tasarım, pp: 139-144.
78. Rubanyi GM. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22: 1-14
79. Ferroni P, Basili S, Paoletti V, Davi G. Endothelial dysfunction and oxidative stress in arterial hypertension. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006; 16(3):222-233.
80. Schalkwijk CG, Stehouwer CD. Vascular complications in diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction. *Clin Sci (Lond)*. 2005 Aug;109(2):143-59
81. İkova Hasan, Bölüm 18 : Diabet, Ateroskleroz , Kardiyovasküler hastalık. *Diabetes Mellitus 2006*. imamoglu Sazi, Prof. Dr. Deomed Medikal Yayıncılık:413-427
82. Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation* 2006; 113:1888-1904
83. Kim JA, Koh KK, Quon MJ. The union of vascular and metabolic actions of insulin in sickness and in health. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:889-891.

84. Caballero AE, Arora S, Saouaf R, *et al.* Microvascular and macrovascular reactivity is reduced in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48:1856-1862.
85. Rodriguez CJ, Miyake Y, Grahame-Clarke C, *et al.* Relation of plasma glucose and endothelial function in a population-based multiethnic sample of subjects without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2005; 96:1273-1277.
86. Ziemann SJ, Kass DA. Advanced glycation endproduct crosslinking in the cardiovascular system: potential therapeutic target for cardiovascular disease. *Drugs* 2004; 64:459-470.
87. Miura H, Watchel RE, Liu Y. Flow-induced dilation of human coronary arterioles: important role of Ca activated K channels *Circulation*; 103:1992;2001.
88. Pohl U, Holtz J, Buse R, Bassenge E. Crucial role of the endothelium in the vasodilator response to flow in vivo. *Hypertension*; 8:37;1985.
89. Joannides R, Haefeli WE, Linder L. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995;91: 1314
90. Quyyumi AA, Dakak N, Andrews NP: Nitric oxide activity in the human coronary circulation. Impact of risk factors for coronary atherosclerosis. *J Clin Invest* 1995; 95:1747
91. Sun D, Huang A, Smith CJ. Enhanced release of prostaglandins contributes to flow-induced arteriolar dilatation in eNOS knockout mice. *Circ Res* 1999;85:228
92. Laurent S, Lacolley P, Brunel P, Laloux B, Pannier B, Safar M. Flow-dependent vasodilation of brachial artery in essential hypertension. *Am J Physiol.* 1990;258:1004-11.
93. Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Thomas O, Deanfield JE. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br Heart J.* 1995;74:247-53.
94. Bots M.L. Assessment of flow-mediated vasodilation (FMD) of the brachial artery: effects of technical aspects of the FMD measurement on the FMD response *Eur Heart J.* 2005 Feb;26(4):363- 8.
95. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity *J Am Coll Cardiol.* 2002 ;39:257-65.

96. Mukherjee D. Carotid artery intimal- medial thickness: indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor modification. *Am Heart J*, 2002; 144: 753- 9
97. Mayet J. Is carotid artery intima-media thickening a reliable marker of early atherosclerosis? *J Cardiovasc Risk*, 2002; 9: 77-81.
98. Jadhav UM. Carotid intima media thickness as an independent predictor of coronary artery disease. *Indian Heart J*, 2001; 53: 458-62.
99. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal Plus Medial Thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*, 1986; 74: 1399- 406.101
100. O'Leary DH, Polak JF. Intima- Media Thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol*, 2002; 90: 18- 21.
101. Sinha AK, Eigenbrodt M, Mehta JL. Does carotid intima media thickness indicate coronary atherosclerosis ? *Curr Opin Cardiol*, 2002; 17: 526- 30.
102. Fathi R, Marwick TH. Noninvasive tests of vascular function and structure: why and how to perform them. *Am Heart J*, 2001; 141: 694- 703.
103. Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond G. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall: verification of intima-media thickness. *Arterioscler Thromb*, 1993; 13: 482- 6.
104. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaides AN, Dhanjil S, Griffin M, Belcaro G, Rumley A, Lowe GD. Carotid Plaque, Intima Media Thickness, Cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women. *Stroke*, 1999; 30: 841- 50.
105. Hennerici M, Meairs S. Ultrasound imaging of early Atherosclerosis. Touboul PJ, Hennerici M editors. *Intima-Media Thickness, Drugs and Stroke*, 2002; 1st edition.S: 83- 9.
106. O'Leary DH. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N engl J Med*, 1999; 340: 14-22.
107. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee De. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*, 1997; 96: 1432-7.
108. Wagenknecht LE. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, and carotid wall thickness: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care*. 1998 Nov; 21(11): 1812- 8.

109. Csiba L. Endothelial function testing. *Front Neurol Neurosci* 2006;21:27–35.
110. R. Ross, The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s, *Nature*.1993;362: 801–809.
111. .F. Cosentino, T.F. Luscher, Endothelial dysfunction in diabetes mellitus, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*1998;32: 54–61.
112. Hiller R, Sperduto RD, Podgor MJ, Ferris FL 3rd, Wilson PW. Diabetic retinopathy and cardiovascular disease in type II diabetics. The Framingham Heart Study and the Framingham Eye Study. *Am J Epidemiol* 1988;28:402–9.
113. Faglia E, Favales F, Calia P, Paleari F, Segalini G, Gamba PL et al. Cardiac events in 735 type 2 diabetic patients who underwent screening for unknown asymptomatic coronary heart disease: 5-year follow-up report from the Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MiSAD). *Diabetes Care* 2002;25:2032–6.
114. Rema M, Mohan V, Deepa R, Ravikumar R; Chennai Urban Rural Epidemiology Study-2. Association of carotid intima-media thickness and arterial stiffness with diabetic retinopathy: the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-2). *Diabetes Care* 2004;27:1962–7.
115. Cheung N, Wang JJ, Klein R, Couper DJ, Sharrett AR, Wong TY. Diabetic retinopathy and the risk of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 2007;30:1742–6.
116. van Hecke MV, Dekker JM, Stehouwer CD, Polak BC, Fuller JH, Sjolie AK, *et al.* Diabetic retinopathy is associated with mortality and cardiovascular disease incidence: the EURODIAB prospective complications study. *Diabetes Care* 2005;28:1383–1389
117. Targher G, Bertolini L, Tessari R, Zenari L, Arcaro G. Retinopathy predicts future cardiovascular events among type 2 diabetic patients: the Valpolicella Heart Diabetes Study. *Diabetes Care* 2006;29:1178.
118. Nair BM, Viswanathan V, Snehalatha C, Mohan RS, Ramachandran A. Flow mediated dilatation and carotid intimal media thickness in South Indian type 2 diabetic
119. Suetsugu M, Takebayashi K, Aso Y. Association between diabetic microangiopathy and vascular endothelial function evaluated by flow-mediated vasodilatation in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2007;61:920–6.subjects. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;65:13–9.
120. Van Hecke MV, Dekker JM, Nijpels G et al. Inflammation and endothelial dysfunction are associated with retinopathy: the Hoorn study. *Diabetologia* 2005; 48: 1300–6.



121. Van Hecke MV, Dekker JM, Nijpels G et al. Are retinal microvascular abnormalities associated with large artery endothelial dysfunction and intima–media thickness? The Hoorn study. *Clin Sci* 2006; 110: 597–604.
122. Forsblom CM, Sane T, Groop PH. Risk factors for mortality in type II diabetes: evidence of a role for neuropathy and a prospective effect of HLA-DR4. *Diabetologia* 1998; 41: 1253–1262.
123. Coppini DV, Bowtell PA, Weng C, Young PJ, Sonksen PH. Showing neuropathy is related to increased mortality in diabetic patients— a survival analysis using an accelerated failure time model. *J Clin Epidemiol*, 2000; 53: 519–523.
124. Cameron NE, Eaton SEM, Cotter MA, Tesfaye S. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia* 2001; 44: 1973–1988.
125. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SEM, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C *et al.* Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005; 352: 341–350.
126. Maser RE, Steenkiste AR, Dorman JS, Nielsen VK, Bass EB, Manjoo Q *et al.* Epidemiological correlates of diabetic neuropathy: report from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes* 1989; 38: 1456–1461.
127. Hisashi Makino, Kentaro Doi, Aki Hiuge, Ayako Nagumo, Sadanori Okada. Impaired flow-mediated vasodilatation and insulin resistance in type 2 diabetic patients with albuminuria. *Diabetesresearch and clinical practice* 2008; 177-182
128. S. Gschwend, S.J. Pinto-Siersma, H. Buikema, Y.M. Pinto, W.H. Van Gilst, A. Schulz, et al., Impaired coronary endothelial function in a rat model of spontaneous albuminuria, *Kidney Int.*2002;62: 181–191.
129. A. Erdely, G. Freshour, D.A. Maddox, J.L. Olson, L. Samsell, C. Baylis, Renal disease in rats with type 2 diabetes is associated with decreased renal nitric oxide production, *Diabetologia* 2004;47:1672–1676.
130. Stehouwer CD, Henry RM, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM Microalbuminuria is associated with impaired brachial artery, flow-mediated vasodilation in elderly individuals without and with diabetes: further evidence for a link between microalbuminuria and endothelial dysfunction--the Hoorn Study. *Kidney Int Suppl.* 2004; 92:42-4.
131. H. Yokoyama, Y. Yokota, J. Tada and S. Kanno. Complications Diabetic neuropathy is closely associated with arterial stiffening and thickness in Type 2 diabetes. 2007