

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



DİYABETİK NEFROPATİLİ HASTALARDA ADROPİN DÜZEYİ VE
EPIKARDİYAL YAĞ ÖLÇÜMÜ İLE PROTEİNÜRİ ARASINDAKİ İLİŞKİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. ZELİHA ADEMOĞLU
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. EMİNE BİNNETOĞLU

ÇANAKKALE-2015

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DİYABETİK NEFROPATİLİ HASTALARDA ADROPİN DÜZEYİ VE
EPIKARDİYAL YAĞ ÖLÇÜMÜ İLE PROTEİNÜRİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. ZELİHA ADEMOĞLU
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. EMİNE BİNNETOĞLU

ÇANAKKALE-2015

Bu tez ÇOMÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından 411 Nolu proje ile desteklenmiştir.

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimi
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 14/08/2015

TEZ KONU BAŞLIĞI

“Diyabetik Nefropatili Hastalarda Adropin Düzeyi ve Epikardiyal Yağ
Ölçümü ile Proteinüri Arasındaki İlişki”

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Emine BİNNETOĞLU

Tez Jürisi Üyeleri:

Adı Soyadı

Doç. Dr. Emine BİNNETOĞLU

Doç. Dr. Mehmet AŞIK

Doç. Dr. Aytekin ALÇELİK

İmzası

.....
.....
.....

ONAY:

Bu tez Anabilim/Bilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki
jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim
Kurulunun 19/08/2015 tarih ve 2015-22 sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Dekan

Prof. Dr. Hakkı Engin AKSÜLU
Dekan v.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım ve bu tezi hazırlamamda emeği geçen danışman hocam Doç. Dr. Emine BİNNETOĞLU' na,

Asistanlık eğitimimde bilgi ve becerilerinden yararlandığım ve her alanda desteğini hissettiğim sayın dahiliye hocalarıma,

Tezimin istatistik çalışmasında büyük emeği geçen hocam Doç. Dr. Coşkun BAKAR' a,

Tezimin hazırlık aşamasında ve biyokimyasal çalışmalarında yardımcı olan hocam Yrd. Doç. Dr. Hakan TÜRKÖN'e,

Asistanlık eğitimim süresince desteklerini yanımda hissettiğim asistan arkadaşlarıma ve bu tezi hazırlarken çeşitli aşamalarında yardımlarını esirgemeyen sayın Dr. Serçin BAŞ'a,

En önemlisi hayatımda, her anımda maddi-manevi desteğini, sevgisini benden esirgemeyen ve her daim yanımda olan sevgili eşim Serkan ADEMOĞLU ve canım ailem, annem, babam ve kardeşlerime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Zeliha ADEMOĞLU

	Sayfa
TEŞEKKÜR	II
İÇİNDEKİLER	III
TABLolar LİSTESİ	V
ŞEKİLLER LİSTESİ	VI
KISALTMALAR	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Diabetes Mellitus	4
2.1.1. Tanım	4
2.1.2. Sınıflandırma	4
2.1.3. Epidemiyoloji	7
2.1.4. Tip 2 Diyabet Patogenezi	8
2.1.4.1. Obezite	8
2.1.4.2. İnsülin direnci	9
2.1.4.3. Adipokinler	10
2.1.4.4. İnflamasyon	10
2.1.4.5. Diyabet ve Genetik	11
2.1.5. Tip 2 Diabetes Mellitus Tanısı	11
2.1.6. Tip 2 Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları	13
2.1.6.1 Tip 2 Diabetes Mellitus'un Kronik Komplikasyonları	14
2.1.6.1.1 Diabetes Mellitus'un Makrovasküler Komplikasyonları	15
2.1.6.1.1.1 Serebrovasküler Hastalık	15
2.1.6.1.1.2 Periferik Vasküler Hastalık	16
2.1.6.1.1.3 Kardiyovasküler Hastalık	16
2.1.6.1.2 Diabetes Mellitus'un Mikrovasküler Komplikasyonları	18
2.1.6.1.2.1 Diyabetik Retinopati	18

2.1.6.1.2.2 Diyabetik Nöropati	18
2.1.6.1.2.3 Diyabetik Nefropati	19
2.2 Endotel Disfonksiyon	26
2.3 Karotis intima-media kalınlık ölçümü ve Epikardiyal yağ ölçümü	28
2.3.1 Karotis intima-media kalınlığı (KIMK)	28
2.3.2 Epikardiyal Yağ Dokusu (EYD)	29
2.4 Adropin	32
3. MATERYAL-METOD	36
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	46
6. ÖZET	50
7. ABSTRACT	52
8. KAYNAKLAR	54

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Diabetes Mellitus'un Etiyolojik Sınıflaması

Tablo 2: Tip 2 DM Risk Faktörleri

Tablo 3: 75 gram OGTT sonrası metabolik değerlendirme

Tablo 4: ADA 2015 Diyabet Tanı Kriterleri

Tablo 5: Albumin düzeyine göre sınıflandırma

Tablo 6: Mikroalbuminüri ile ilişkili durumlar

Tablo 7: Grupların Cinsiyet Dağılımı

Tablo 8: Grupların demografik, laboratuvar ve ekokardiyografik ölçüm parametreleri

Tablo 9: Adropin ile ilişkili değişkenler arasındaki korelasyon

Tablo 10: Sağ ve sol KİMK, EYD, BMI, bel kalça oranı, HbA1c, proteinüri, sigara kullanımını ve yaş arasındaki korelasyon değerleri

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Proteinürinin indüklediği renal hasarın mekanizması

Şekil 2: Adropinin fizyolojik ve biyokimyasal etkileri

KISALTMALAR

- ACE:** Anjiyotensin converting enzim
ADA: American Diabetes Association
ADMA: Asimetrik dimetilarginine
AT II: Anjiyotensin II
BAG: Bozulmuş açlık glukozu
BGT: Bozulmuş glukoz toleransı
BKO: Bel/kalça oranı
cGMP: Siklik guanidin monofosfat
KIMK: Karotis intima-media kalınlığı
CIMT: Carotis intima-media thickness
CPK: Kreatin fosfokinaz
CRP: C- Reaktif protein
DCCT: Diyabet kontrolü ve komplikasyonları çalışması
DKA: Diyabetik ketoasidoz
DM: Diabetes mellitus
DN: Diyabetik nöropati
DNP: Diyabetik nefropati
DRP: Diyabetik retinopati
EASD: Avrupa Diyabet Çalışma Birliği
EIA: Enzim immunoassay
EnHo: Eneji hemostazı ile ilişkili
eNOS: Endotelial NOS
ET-1: Endotelin-1
EYD: Epikardiyal yağ dokusu
FMD: Flow mediated dilatation
GBM: Glomerüler bazal membran
GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus
GFR: Glomerüler filtrasyon hızı
HT: Hipertansiyon
IDDM: İnsülin bağımlı diabetes mellitus
IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

IGF: Bozulmuş açlık glukozu
IGT: Glukoz tolerans bozukluğu
iNOS: İndüklenebilir NOS
KAH: Koroner arter hastalığı
KC: Karaciğer
KVH: Kardiyovasküler hastalık
MCP-1: Monosit kemoatraktan protein-1
MI: Miyokard infarküsü
MODY: Maturity onset diabetes of young
NCEP ATP III: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
NDDG: National Diabetes Data Group
NGF: Nöronal büyüme faktörü
NIDDM: İnsülin bağımlı olmayan diabetes mellitus
nNOS: Nöronal NOS
NO: Nitrik oksit
OGTT: Oral glukoz tolerans testi
ONOO: Peroksinitrit
PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitör
PET: Pozitron emisyon tomografisi
RAS: Renin anjiotensin sistem
Sd: Standart deviasyon
SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği
SVO: Serebrovasküler olay
TG: Trigliserid
TNF- α : Tümör nekroz faktör alfa
TURDEP I: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması I
TURDEP II: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması II
UAE: Üriner albümin atılımı
UKPDS: The United Kingdom Prospective Diabetes Study
VCAM: Vasküler hücre adezyon molekülleri
VKİ: Vücut kitle indeksi

vWF: von Willebrand faktör

VYD: Vücut yağ dokusu

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus (DM) birçok alt tipi bulunan, tam veya kısmi insülin eksikliğine veya insülinin fonksiyonel eksikliğine (insülin direnci) bağlı olarak ortaya çıkan karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasında bozukluklar ile seyreden, birçok akut ve kronik komplikasyonlara neden olan metabolik bir hastalıktır. Diyabetin kronik ve komplikasyonlarla seyreden bir hastalık olması nedeni ile hastaların ömür boyu izlenmesi gerekir. DM'un birçok alt tipi bulunmasına rağmen en çok görülen tipleri insülin direncine bağlı olan Tip 2 DM ve otoimmün mekanizmalarla ortaya çıkan pankreatik adacık beta hücre destrüksiyonu sonucu meydana gelen Tip 1 DM'dir. Hastaların %10'dan azı Tip 1 DM iken çoğunluğunu Tip 2 DM hastalarından oluşturmaktadır.

Tip 2 DM erişkin toplumda en sık görülen metabolizma hastalığıdır. Tüm dünyada ve ülkemizde her geçen gün insidansı ve prevalansı artmaktadır. Ülkemizde 1997-1998 yılları arasında yapılan Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması I (TURDEP I) 'de Tip 2 DM' nin prevalansı %7.2 bulunmuştur. Aynı yöntemlerle 2010 yılında yapılan TURDEP II çalışmasında erişkin toplumda Tip 2 DM prevalansının %13.7' ye ulaştığı görülmüştür. 2030 yılında ulaşılabilecek tahmin edilen Tip 2 DM prevalansına 2010 yılı sonu itibarıyla ulaşılmıştır. Yine Tip 2 DM ortaya çıkış yaşı TURDEP I çalışmasına kıyasla ortalama 5 yıl daha erken görülmeye başlanmıştır (1-3). Bu verilere bakılarak Türkiye' de Tip 2 DM'nin ne kadar hızla arttığını görmek mümkündür.

DM vasküler komplikasyonları nedeniyle mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden biridir. Diyabete bağlı vasküler komplikasyonlar mikrovasküler komplikasyonlar (nefropati, nöropati ve retinopati) ve makrovasküler komplikasyonlar (koroner ateroskleroz, serebral ateroskleroz ve periferik vasküler hastalık) olarak ikiye ayrılır. Makrovasküler komplikasyon olarak diyabetli bireyler özellikle kardiyovasküler hastalık (KVH) açısından belirgin bir risk altındadırlar ve ölümlerin %80'inden fazlası KVH nedeniyle gelismektedir. Aynı zamanda mikrovasküler komplikasyonlar nedeniyle diyabet son dönem böbrek yetmezliğinin, periferik nöropatinin, periferik damar hastalığının, travmatik olmayan ayak amputasyonlarının ve körlüğün önemli bir nedenidir (4). Özellikle diyabetik

nefropati (DNP) tip 2 diyabetin morbidite ve mortalitesinden esas sorumlu olan, birçok organı tutabilen, hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen ve erken ölümlerle sonuçlanabilen en önemli komplikasyonudur. Albuminüri, diyabetik hastalar için sadece renal fonksiyon bozukluğunu önceden haber veren bir işaret değil, aynı zamanda kardiyovasküler risklerin habercisi olarak kabul edilmektedir (5).

Endotel disfonksiyonu aterosklerotik sürecin ilk basamağıdır ve diyabetik hastalarda endotel disfonksiyonu vasküler hastalıkların erken bir belirticidir. Endotel disfonksiyonu, çoğunlukla nitrik oksit (NO) kaybının aracılık ettiği, endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulması olarak tanımlanabilir. Dislipidemi, hipertansiyon, diyabet ve sigara gibi risk faktörleri ile oluşan oksidatif stress, endotel disfonksiyonuna ve damarda inflamasyona yol açar. Endotel disfonksiyonu kardiyovasküler olay patofizyolojisinde rol oynar. Endotel disfonksiyonu olan diyabetik bir hastada, nefropati komplikasyonunda gelişince kardiyovasküler hastalık riski önemli ölçüde artar (6). Bu nedenle kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesi için endotel disfonksiyonuna yol açan faktörlerin belirlenerek tedavi edilmesi gerekir.

Karotis intima-media kalınlığı (KIMK) aterosklerotik hastalıkların bir belirtici olarak kullanılmaktadır. KIMK'daki artış koroner kalp hastalıkları ve serebrovasküler hastalıklarla pozitif korelasyon gösterdiğinden ateroskleroz indeksi olarak kabul edilmektedir. Willey ve arkadaşları, albuminürinin karotis intima media kalınlığının, dolayısıyla aterosklerozun bağımsız belirleyici bir faktörü olduğu sonucuna varmışlardır (7). Ayrıca KIMK, DM, dislipidemi, HT, sigara kullanımı ve obezite gibi aterosklerotik risk faktörleriyle de ilişkilidir.

Epikardiyal yağ dokusu (EYD) obezitenin çeşitli parametreleri ve insülin direnci ile ilişkili olup, birçok biyoaktif molekülü sentez edip miyokard içine gönderebilir. Epikardiyal yağ dokusunun görevi miyokardiyum için ısı sağlama ve hipoksi, iskemi gibi olumsuz koşullara karşı miyokardı korumaktır. Epikardiyal yağ dokusunun visseral yağ kitlesini yansıttığı düşünülmektedir. Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ve koroner arter hastalığı ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. Ekokardiyografik ölçümlerde, EYD'nin visseral yağ dokusu, diyastolik kan basıncı artışı, adiponektin ve insülin rezistansı gibi faktörlerle birlikte koroner arter hastalığı için obezlerde risk faktörü olabileceği belirtilmiştir (8).

Adropin son yıllarda keşfedilen bir protein olup, enerji hemostazı ve insülin direnci üzerine etkileri vardır. İlk olarak 2008 yılında EnHo gen (enerji hemostazı ile ilişkili) tarafından kodlanıp fare karaciğer ve beyin dokusundan salgılandığı bulunmuştur (9). Obezite ve adropinde azalma insülin direnci ve dislipidemi gelişmesine katkıda bulunabilir. Bu hipotezi destekleyen bir çalışmada; adropinden yoksun farelerde açlık trigliserid düzeyi ve bozulmuş glukoz toleransında artış, hepatik steatoz, insülin direnci ve diyetle ilişkili obeziteye de artmış eğilim tespit edilmiştir (10). İnsülin direnci ve vasküler fonksiyon birbiriyle ilişkili olduğu için adropinin endotel disfonksiyonu üzerine etkisi olabilir.

Biz bu çalışmada; diyabetik nefropatili hastalarda, serum adropin düzeyleri ile KIMK ve EYD kalınlığı arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

2- GENEL BİLGİLER

2.1.Diabetes Mellitus

2.1.1 Tanım

DM; 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. Diyabette ortaya çıkan karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması anormallikleri insülinin hedef dokulardaki eksikliğine bağlıdır. Diyabetin majör klinik manifestasyonu hiperglisemidir. Kronik hiperglisemi çeşitli organlarda özellikle göz, böbrek, sinirler, kalp ve damarlarda disfonksiyona yol açar. Kontrolsüz diyabetten kaynaklanan hiperglisemi akut komplikasyonlarla ölüme yol açabilir, uzun dönemde gelişen kronik komplikasyonları ile yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilir. Kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin başlıca etkenlerinden biri olan diyabet, American Kalp Birliği tarafından kardiyovasküler hastalıkların majör risk faktörleri arasında sayılmıştır (11).

2.1.2. Sınıflandırma

DM'un epidemiyolojisi, tanısı ve tedavisi ile ilgili klinik araştırılmasının yürütülmesi amacıyla tiplerinin bilinmesi gerekmektedir. 1979'da ilk kez NDDG (National Diabetes Data Group) tarafından yapılan sınıflandırma, 1980 yılında WHO (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından onaylanmış ve kabul görmüştür. Bu sınıflandırmada diyabet; insülin bağımlı diabetes mellitus (IDDM, günümüzde Tip 1 DM tanısına karşılık gelir) ve insülin bağımlı olmayan diabetes mellitus (NIDDM, günümüzde Tip 2 DM tanısına karşılık gelir) olarak iki ana gruba ayrılmıştır (12). Daha sonra 1997 yılında ADA (American Diabetes Association) tarafından yayınlanan rehberde diyabet klinik ve patolojik tiplerine ayrıştırılmıştır (13). 2000 yılında WHO yeni bilirkişi heyeti 1979'da kabul gören sınıflandırmada bazı değişiklikler yapmıştır (14). Buna göre insülin bağımlı olan ve olmayan diabetes

mellitus ve bunların kısaltmaları elimine edildi. Çünkü bu terminoloji etiyojiden çok tedaviyi esas almaktaydı. Bu yeni sınıflamada “bozulmuş glukoz toleransı”terimi aynen korunmuş, “orta derecede açlık glukozu”terimi yerine ise “bozulmuş açlık glukozu” terimi getirilmiştir. ADA ve WHO tarafından önerilen bu sınıflama günümüzde halen yaygın olarak kullanılmaktadır. Daha sonra 2003 yılında, bozulmuş açlık glukozu (IFG) tanısı için ADA tarafından küçük bir revizyon yapılmıştır. WHO ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından 2006 yılı sonlarında yayınlanan raporda ise 1999 kriterlerinin korunması benimsenmiştir. Buna karşılık, ADA ve Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (EASD) 2007 yılında yayınlanan son konsensüs raporlarında ise 2003 yılındaki düzenlemenin değişmemesi gerektiğini savunmaktadır (15).

Tablo 1: Diabetes Mellitus’un Etiyolojik Sınıflaması

- A. Tip 1 Diabetes Mellitus** (Beta hücre harabiyeti, genellikle mutlak insülin eksikliğine neden olur)
 - 1- İmmun kaynaklı, Tip 1a
 - 2-İdiyopatik, Tip 1b
- B. Tip 2 Diabetes Mellitus** (Belirgin insülin direncine eşlik eden rölatif insülin yetersizliğinden, belirgin sekresyon defektine eşlik eden minimal insülin direncine kadar değişen yelpazede defekt söz konusudur.)
- C. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)**
- D. Diğer Özel Tipler**
 - 1-Pankreatik beta hücrelerinin otozomal dominant genetik defektleri
 - a) Erişkin öncesi dönemin erken başlangıçlı diyabeti (“Maturity onset diabetes of young “-MODY)
 - b) İnsülin Geni (INS)
 - c) ATP duyarlı potasyum kanalı (KCNJ11 ve ABBC8)
 - 2-Pankreatik beta hücrelerinin diğer genetik defektleri
 - a) Otozomal resesif genetik defektler
 - b) Mitokondriyal DNA
 - c) Ketozis meyilli diyabet (“Ketozis prone diabetes”KPD)

3- İnsülin etkisinde genetik defektler

- a) İnsülin reseptör mutasyonları
- b) Lipoatrofik diyabet

4-Neonatal diyabet

- a) Geçici DM
- b) Kalıcı DM

5-Ekzokrin pankreas hastalıkları

- a) Pankreatit
- b) Travma, Pankreatektomi
- c) Neoplazi
- d) Kistik fibrozis
- e) Hemokromatozis
- f) Fibrokalküloz pankreatopati

6-Endokrinopatiler

- a) Akromegali
- b) Cushing sendromu
- c) Glukagonoma
- d) Feokromositoma
- e) Hipertiroidi
- f) Somatostatinoma
- g) Aldosteronoma

7-İlaç ve kimyasal maddelere bağlı diyabet

- a) Beta hücre toksisitesi: Vacor, pentamidin, siklosporin
- b) Beta hücre otoimmunitesi: Alfa-interferon
- c) Beta hücre disfonksiyonu: Tiyazid ve loop diüretikleri, diazoksit, alfa agonistler, beta blokerler, fenitoin, opiatlar
- d) İnsülin direnci: Glukokortikoidler, progesteron, nikotinik asit, tiroid hormonu, beta blokerler, atipik antipsikotik ilaçlar, antiretroviral proteaz inhibitörleri

8-İnfeksiyonlar

- a) Konjenital rubella
- b) Diğer virüsler: Sitomegalovirüs, koksaki virüs B, adenovirüs, kabakulak

9-İmmun aracılı diyabetin nadir formları

- a) Stiff-man sendromu
- b) İmmunodisregülasyon poliendokrinopati enteropati, X-linked (IPEX)
- c) Otoimmün poliendokrinopati sendromu tip 1
- d) Anti-insülin reseptör antikolları
- e) Ataxi telenjektazi sendromu (antireseptör antikolları)
- f) POEMS sendromu

10- Bazen diyabetle ilişkili olan diğer genetik sendromlar

- a) Kromozomal defektler: Down sendromu, klinefelter sendromu, turner sendromu
- b) Nöromuskuler sendromlar: Friedreich ataxisi, huntington koresi, myotonik distrofi, porfiriya ve diğerleri
- c) Obezite sendromları: Laurence-Moon-Biedl, Bardet-Biedl, Prader-Willi sendromları ve diğerleri
- d) Wolfram sendromu

(American Diabetes Assosication: Diabetes Care, 2015;38 (suppl 1): S8'den modifiye edilmiştir.)

2.1.3. Epidemiyoloji

Tip 2 DM toplumda en sık görülen metabolizma hastalığıdır ve genellikle orta ileri yaşta görülür. Diyabetin alt sınıfları arasında en sık görülen tip 2 diabetes mellitustur ve tüm diyabetli hastaların yaklaşık %85-95'ini oluşturur.

Günümüzde bütün dünya DM pandemisi ile karşı karşıyadır. Modern çağda genetik özelliklere çevresel ve kültürel faktörlerin eklenmesi özellikle tip 2 DM prevalansında artmaya neden olmuştur.

Ülkemizde 1997-1998 yılları arasında yapılan, 20 yaş ve üzerinde, %45'i erkek ve %55'i kadın; toplam 24.788 hastadan oluşan Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması I (TURDEP I)'de Tip 2 DM'nin prevalansı %7,2 ve glukoz tolerans bozukluğu (IGT) prevalansı % 6,7 bulunmuştur. Aynı yöntemlerle 2010 yılında yapılan TURDEP II çalışmasında erişkin toplumda tip 2 DM prevalansının %13,7'ye ulaştığı

görülmüştür. 2030 yılında ulaşılması tahmin edilen tip 2 DM prevalansına 2010 yılı sonu itibarıyla ulaşılmıştır. Sadece bu veriler bile Türkiye’de tip 2 DM’nin önemini vurgulamak için yeterlidir.

Gelişmiş ülkelerde prevalansı %5-10 arasındadır (16). Diyabet prevalansı kullanılan tanı kriterlerine göre farklılık gösterebilmekle birlikte IDF’nin (International Diabetes Federation) değerlendirmesinde 2007 yılında tip 2 diyabetli vaka sayısı tüm dünyada 308 milyon, 2012 yılında 371 milyonken bu sayının 2025 yılında 480 milyona ulaşması beklenmektedir (17).

2.1.4. Tip 2 Diyabet Patogenezi

Tip 2 DM patogenezinde genetik ve çevresel faktörlerin birbirleriyle etkileşimi rol oynar. Özellikle çevresel faktörler arasında obezite ve sedanter yaşam önemli bir kısmını oluşturur. Tip 2 DM patogenezinde üç önemli faktör vardır.

- Periferik dokulardaki insülin direnci (kas, yağ doku ve karaciğer)
- İnsülin sekresyon bozukluğu
- Karaciğerde artmış glukoz üretimi

Son zamanlarda bu majör bozukluklara yağ hücrelerinin artmış lipolizi, inkretin hormon eksikliği ve direnci, hiperglukagonoma, artmış renal tübüler reabsorbsiyon ve santral sinir sisteminin metabolik regülasyonu eklenmiştir (18).

2.1.4.1. Obezite

Vücut kitle indeksi (VKİ) ile tanımlanan obezitenin prevalansı çeşitli ırklara göre değişkenlik gösterir. Kuzey Amerikalı, Avrupalı ve Afrikalı tip 2 diyabetlilerin %60-80’inde, Pima yerlilerinin, Nauru veya Samoa’dan olan Pasifik adalarında yaşayanların %100’e yakınında obezite varken, Japon ve Çinli tip 2 diyabetlilerde %30’dan daha azında obezite bulunur (19). Obezite ve insülin direnci arasındaki ilişki tüm etnik gruplarda, her yaşta ve her iki cinste de görülür.

Diyabet patogenezinde total yağlanmanın aksine asıl rol oynayan faktör abdominal obezitedir. Abdominal obezite ile insülin direnci arasındaki ilişki net olarak tanımlanamamıştır. Bununla ilgili birçok çalışmada abdominal yağ dokusunun

lipolitik aktivitesinin subkutan dokuya göre daha yüksek olduğu, insülinin antilipolitik etkisine karşı dirençli olduğu ve bu nedenle dolaşıma serbest yağ asidi salınımında artışa neden olduğu gösterilmiştir. Serbest yağ asitlerinin dolaşımdaki artışı hücrelerde glukoz alımını, glikojen sentezini ve glikolizi baskılar.

Abdominal obezitenin göstergesi bel/kalça oranıdır. Bel/kalça oranı erkeklerde 1.0, kadınlarda 0.8'in altında olmalıdır. Bel/kalça oranının artması visseral obezitenin artışı ve dolaylı olarak insülin direncindeki artışın göstergesidir.

2.1.4.2. İnsülin direnci

İnsülin direnci; insüline duyarlı olan dokuların insüline olan cevabında azalma olarak tanımlanır. İnsülin direnci olan hastalarda karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasının düzenlenmesi için gerekli olan insülin miktarı artmıştır. Plazma glukozu normalken insülin düzeyindeki artış insülin direncini gösterir. İnsülin duyarlılığı yaş, vücut ağırlığı, etnik köken, vücut yağ dağılımı (özellikle abdominal), fiziksel aktivite ve ilaç gibi çeşitli faktörlerden etkilenir. Tip 2 diyabetli hastaların birinci derece akrabalarında obezite olmadığında bile insülin direnci görülür, bu durum insülin direncinin güçlü bir genetik komponente sahip olduğunu gösterir.

İnsülinin etkilediği dokular; karaciğer, kas ve yağ dokusudur. İnsülin karaciğerde glukoneogenez ve glukojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz çıkışı baskılar. Kas ve yağ dokusunda ise glukozu hücre içine alarak depolanmasını sağlar. İnsülin direnci geliştiğinde ise bu mekanizmalar bozulur ve karaciğer glukoz çıkışı artar, kas ve yağ dokusu hücreleri içine glukoz transferi azalır. Bunun sonucunda hiperglisemi gelişir. Pankreasın bu duruma cevabı ise beta hücre hiperplazisi ve insülin salgısındaki artıştır. Adiposite, özellikle abdominal visseral yağ miktarı arttıkça tüm vücuttaki insülin duyarlılığı azalır.

Klinikte en çok görülen insülin direnci post reseptör düzeyde görülen dirençtir. Bunlar; hücre içi sinyal ileti yollarındaki defektler, insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinin azalması, glukoz transportu ve fosforilasyonunda azalma, glikojen sentetaz aktivitesindeki bozulmadır (20).

2.1.4.3. Adipokinler

Adipoz doku salgıladığı adipokin denilen sinyal molekülleri ile insülin duyarlılığını etkileyebilir. Adipoz dokudan TNF alfa, IL-6, leptin, resistin ve adiponektin gibi birçok sinyal molekülü salgılanır. Leptin hipotalamus üzerine etki eder ve tokluk hissi, enerji harcanması gibi etkilerle glukoz metabolizmasını hızlandırır. Adiponektin insülin duyarlılığını arttıran bir adipokindir ve obez bireylerde düzeyi azalır (21). Kilo kaybı paradoksal olarak adiponektin düzeyini arttırır. İnsülin direnci ile dolaşımdaki adipokin düzeyi ters orantılıdır. Ayrıca adiponektinler karaciğer ve kaslardaki trigliseridi azaltarak insülin duyarlılığını arttırmaları. Adiponektinlerin ateroskleroz üzerine de yararlı etkileri gösterilmiştir. Bu etkiyle en azından bir derece kadar tip 2 DM ve obezitede artmış kardiyovasküler hastalık riski açıklanabilir.

Adipozitedeki yağ birikim seviyesi ile beraber insülin uyarısı adipokinlerin üretim ve salgılanmasını düzenler. Birçok çalışmaya göre salınan adipokinler post-reseptör hücre içi sinyal yolları üzerine olan etkileriyle uzak hedef dokulardaki insülin uyarısını etkiler (19).

2.1.4.4. İnflamasyon

Adipoz doku yağ hücreleri dışında makrofaj, lenfosit gibi immun sistemle ilgili hücreleri de içerirler. Yapılan son çalışmalar adipoz dokudaki bu hücrelerin insülin direncinde rolü olduğunu göstermektedir. Özellikle obez bireylerde yağ içeriği artınca serbest yağ asitleri ve proinflamatuvar sitokinlerde artış olur. Bu durum makrofajları yağ dokuya çeker ve onların aktive olmasına neden olur. Aktive olan makrofajlardan TNF alfa, IL-6 gibi sitokinler salınır. Bu sitokinler adipositlerin insüline duyarlılığını azaltır ve proinflamatuvar sürecin devamlılığını sağlar. Böylece kısır bir döngü oluşur. Artmış serbest yağ asidi salınımı ve ektopik lipid birikimi kas ve karaciğer gibi hedef organlarda da insülin direncine neden olur.

Son çalışmalar yağ dokusundaki PPAR-gama aktivitesinin insülin etki mekanizması üzerine olumlu etkileri olduğunu göstermiştir. Bunlar arasında; yağ

dokusundaki lipid depolanmalarını arttırarak non-adipoz dokudaki ektopik ve aşırı birikimlerin önlenmesi, insülin duyarlılığını azaltan adipokinlerin ve proinflamatuvar sitokinlerin üretiminin inhibe edilmesi ve aynı zamanda makrofajlardan proinflamatuvar sitokinlerin salınımının önlenmesi gibi etkiler vardır (19,22)

2.1.4.5. Diyabet ve Genetik

Tip 2 diyabetin patogeneğinde genetik faktörlerin önemli bir etkisi vardır. Tip 2 diyabetli bireylerin birinci derece akrabalarında genel nüfusa göre DM gelişme riski önemli ölçüde artmıştır. Ailesel yatkınlık ve ikiz çalışmalarının ortaya çıkardığı kanıtlar genetik etkinin önemini vurgulamasına rağmen genetik faktörlerin yapısı hakkında hala yeterli bilgi elde edilememiştir.

Bugüne kadar yaklaşık 30 tane gen tanımlanmış olmasına rağmen bu genler diyabetin genetik risk faktörlerinin %5 ila 10 gibi küçük bir kısmını oluşturmaktadır. Genetik faktörlerin büyük bir kısmı, insülin sekresyonunun inhibisyonu aracılığıyla diyabet gelişmesine katkıda bulunmaktadır. Küçük bir kısmı da obeziteye yatkınlık ve insülin direnci oluşturmaktadır.

Diyabetli kişilerin kardeşleriyle yapılan çalışmalarda diyabet ortaya çıkma riski yaklaşık %35 olarak tespit edilmiştir. Bu oran genel polülasyonda %10 civarında olup ailesel yatkınlığın önemini vurgulamaktadır (23). İkizlerle yapılan çalışmalar monozigotik ve dizigotik olarak karşılaştırılmıştır. Diyabet gelişme riski monozigotik ikizlerde % 50-92, dizigotik ikizlerde ise %37 civarında saptanmıştır. Aynı zamanda birinci derece akrabalara göre dizigotiklerde risk daha yüksek bulunmuştur. Diyabet riskinin monozigotik ikizlerde yüksek tespit edilmesi diyabetin etiolojisinde genetik zeminin önemini vurgulamaktadır (24).

2.1.5. Tip 2 Diabetes Mellitus Tanısı

Tip 2 DM tanısı, anamnez, fizik muayene ve laboratuvar testlerine dayanır. En son 2015 yılında ADA tarafından diyabet kriterleri belirlenmiştir (Tablo 4). ADA aynı zamanda diyabet gelişmesi açısından yüksek riskli bireylerde açlık plazma

glukozunun 100 mg/dl üzerinde olması halinde 75 gram glukoz ile OGTT yapılmasını önermektedir.

Tablo 2: Tip 2 DM Risk Faktörleri

1-Obezite (VKİ ≥ 25 kg/m ² Asya-Amerikalı VKİ ≥ 23 kg/m ²) ve ek risk faktörleri varsa;
**Fiziksel inaktivite
**Birinci derece akrabalarda DM öyküsü
**Yüksek riskli etnik grup (Latin America, Africa..)
**Anamnezda büyük bebek (doğum ağırlığı >4kg) veya GDM öyküsü
**Hipertansiyon ($\geq 140/90$ mmHg yada HT tedavi öyküsü)
**HDL kolesterol seviyesi <35 mg/dl (0.90 mmol/L) ve/veya trigliserid seviyesi >250 mg/dl (2.82 mmol/L)
**Polikistik over sendrom öyküsü
**HbA1c \geq %5.7, bozulmuş glukoz toleransı veya bozulmuş açlık glukozu bulunması
**İnsülin direnci ile ilgili klinik belirti olması (ciddi obezite, akantozis nigrikans vs)
**Kardiyovasküler hastalık öyküsü
2- Tüm hastalarda, özellikle fazla kilolu ya da obezlerde test 45 yaşında başlamalıdır.
3- Eğer sonuçlar normale test minimum 3 yıl aralıklarla tekrarlanmalıdır. Test sonucunun başlangıç değeri ve risk grubuna göre belirlenmelidir. (Örneğin prediyabetiklerde yıllık yapılmalıdır)

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2015. *Diabetes Care*.2015;38:s8-s16'den uyarlanmıştır.

Tablo 3: 75 gram OGTT sonrası metabolik değerlendirme

TANIM	Açlık plazma glukozu (mg/dl)	OGTT 2. Saat plazma glukozu (mg/dl)
Normal	<100	<140
Bozulmuş açlık glukozu (BAG)	100-126	<140
Bozulmuş glukoz toleransı (BGT)	<100	140-199
BAG+BGT	100-125	140-199
DM	≥ 126	≥ 200

Tablo 4: ADA 2015 Diyabet Tanı Kriterleri

Kriter I	8 saatlik açlık sonrası venöz plazma glukoz ölçümünün en az iki kez 126 mg/dl üzerinde tespit edilmesi
Kriter II	Poliüri, polidipsi ve kilo kaybı gibi diyabet belirtileri olan vakalarda herhangi bir zamanda ölçülen venöz plazma glukozunun 200 mg/dl veya üzerinde tespit edilmesi
Kriter III	OGTT sırasında 2. saat plazma glukoz değerinin 200 mg/dl ve üzerinde tespit edilmesi
Kriter IV	Uygun yöntemlerle bakılan HbA1c testinin $\geq 6,5$ üzerinde tespit edilmesi

Bu tablodaki kriterlerden herhangi birisinin bulunması tip 2 DM tanısı için yeterlidir.

2.1.6. Tip 2 Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları

Diabetes mellitusun komplikasyonları akut ve kronik komplikasyonlar olmak üzere iki gruba ayrılır.

1- Akut (metabolik) komplikasyonlar:

- Diyabetik ketoasidoz
- Hiperosmolar non-ketotik koma
- Laktik asidoz koması
- Hipoglisemi koması

2- Kronik (dejeneratif) komplikasyonlar:

A) Makrovasküler komplikasyonlar:

- Kardiyovasküler hastalıklar
- Serebrovasküler hastalıklar
- Periferik vasküler hastalıklar

B) Mikrovasküler komplikasyonlar:

- Diyabetik nefropati
- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nöropati

2.1.6.1 Tip 2 Diabetes Mellitus'un Kronik Komplikasyonları

Son zamanlarda sıklığı giderek artan ve ciddi bir halk sağlığı sorunu haline gelen diyabetin zamanla gelişen kronik komplikasyonları çeşitli organlarda disfonksiyon ve yetmezliğe neden olarak morbidite ve mortalitede artışa yol açmaktadır. Diyabetik komplikasyonlar genellikle vasküler sistem üzerine olmasına rağmen nöronlar, cilt ve lens üzerine de patolojik etkileri vardır. Birçok verinin sonucuna göre bu komplikasyonlar DM tanısı konulmadan önce de oluşabilmektedir. Günümüzde son dönem böbrek yetmezliğinin, erişkin dönemdeki görme kaybının ve nontravmatik alt ekstremitte amputasyonlarının en sık nedeni diyabettir.

Kronik Komplikasyonlarının Patogenezi:

DCCT (diyabet kontrolü ve komplikasyonları çalışması) gibi çeşitli çalışmalarda diyabette komplikasyon gelişmesinde glukozun temel rol oynadığı ispatlanmıştır. Komplikasyon oluşmasında dört mekanizma ileri sürülmüştür. 1) Artmış poliol yolağı, 2) Artmış intrasellüler glikasyon son ürünleri, 3) Protein kinaz C aktivasyonu ve 4) Artmış hekzozamin yolağı.

Poliol yolağının aktivasyonu hücre içi oksidatif stresi artırır ve hücre hasarına neden olur. Glukozun intrasellüler oksidasyonu hücre içi ve hücre dışı proteinlerle matriks komponentlerini modifiye ederek hasara neden olur. Protein kinaz C aktivasyonu ve hiperglisemi sonucunda gelişen hekzozamin yolağının akışının artması çeşitli sitokin ve büyüme faktörlerinin aktivasyonuna neden olur. Bu süreç sonucunda ortaya çıkan oksidatif stres ve ürünleri komplikasyonların patogenezi oluşturur (19).

2.1.6.1.1 Diabetes Mellitus'un Makrovasküler Komplikasyonları

Diyabette makrovasküler komplikasyonlar hızlanmış aterosklerozla ilişkilidir. Bu süreci hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara, obezite gibi faktörler hızlandırır. Makrovasküler hastalık sonucu; kardiyovasküler, serebrovasküler ve periferik vasküler hasar oluşur. Tip 2 diyabetiklerde makrovasküler komplikasyonların mortalite oranı %80 civarındadır ve bunların %60'ı koroner kalp hastalığındandır. İnsülin direncinin fazla olduğu vakalarda hiperinsülinemi, yüksek olasılıkla düz kas hücre proliferasyonunu stimüle ederek makrovasküler hastalık oluşumuna katkıda bulunmaktadır (25). Postprandial hiperglisemi aterosklerozun gelişimine katkıda bulunan majör risk faktörleri arasındadır ve bu hastalarda aterosklerotik süreç daha erken başlamaktadır. Framingham kalp çalışmasında, periferik vasküler hastalık, konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, miyokard infarktüsü ve ani ölüm gibi kardiyovasküler patolojilerin diyabetiklerde belirgin olarak arttığı tespit edilmiştir.

2.1.6.1.1.1 Serebrovasküler Hastalık

Diyabetik hastalarda koroner kalp hastalığından sonra mortalitenin en önemli nedenlerinden biri serebrovasküler olaylardır. Birçok epidemiyolojik çalışma diyabeti, inme için risk faktörü olarak göstermiştir. Diyabetik hastalarda serebral kan akımını sağlayan ana vasküler yapılarıdaki ateroskleroz ve artmış hiperkoagülabilité nedeni ile trombüs oluşumu daha fazla görülür. Bu hastalarda trombotik inme riski 2-6 kat artmıştır. Bu oran yaşla birlikte artış göstermektedir. İnmeye bağlı gelişen mortalitenin %7'sinden DM sorumludur ve diyabetiklerin de %25'i inme nedeni ile ölmektedirler. İskemik inme olgularında DM prevalansı %15-30 arasındayken kanama sonucu gelişen inme %8 oranındadır (26). Diyabetiklerde inmeler daha mortal seyretmekte ve daha fazla sekel bırakmaktadır.

2.1.6.1.1.2 Periferik Vasküler Hastalık

Diyabetik hastalarda periferik arter hastalığının patogenezindeki majör faktör aterosklerozdur. Görülme oranı normal popülasyona göre 2–5 kat artmıştır. Framingham çalışmasında, diyabetik hastalarda ayak nabızlarının yokluğu normal popülasyona göre % 50 daha fazla olduğu tespit edilmiştir (27). Periferik vasküler hastalık genellikle diffüz şekilde tutulum yapar, bilateral ve daha çok distal bölgelerde belirti verir. Alt ekstremitelerde iskemiye bağlı şikayetlere, impotans ve intestinal angina gibi klinik semptomlar eşlik eder. Bu hastalarda erken tanı çok önemlidir. Tanı için arteriografi ile birlikte doppler USG gibi noninvaziv teknikler kullanılabilir. Diyabetik hastalarda periferik arter hastalığının şiddetini arttıran sigara, B bloker ilaç kullanımı, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi faktörlerin değiştirilmesi ve tedavi edilmesi gerekmektedir.

2.1.6.1.1.3 Kardiyovasküler Hastalık

DM kardiyovasküler sistemi çeşitli açılardan etkileyebilmekte fakat daha çok aterosklerotik vasküler hastalığa yol açmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar diyabette ateroskleroza bağlı vasküler hastalık sıklığının arttığını göstermektedir. DM tanısı olan erişkin popülasyonda kalp hastalığı ve inmeye bağlı ölümler non-diyabetiklere göre 2-4 kat daha fazladır (28). Ateroskleroz tüm diyabetlilerde erken ölümlerin en önemli nedenidir ve mortalitenin %80'i, hastaneye yatış nedenlerinin ise %75'inden sorumludur. Diyabetin ateroskerozu arttırma mekanizması net anlaşılamamasına rağmen aterosklerozdaki kronik inflamatuvar süreçte rol aynadığı düşünülmektedir (29).

Diyabetik hastalarda iskemik kalp hastalığı gelişme riski diyabetik olmayan hastalara göre belirgin yüksektir. Bu yüzden Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programının 3. Erişkin Tedavi Panelinde (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, NCEP ATP III); diyabetik hastalardaki kardiyovasküler risk, iskemik kalp hastalığı olan bireylerle eşit kabul edilmiş ve diyabeti koroner arter hastalığı (KAH) eşdeğeri olarak tanımlanmıştır (30).

Makrovasküler komplikasyonların hiperglisemi ile ilişkisi mikrovasküler komplikasyonlar kadar belirgin değildir. Bununla birlikte UKPDS raporuna göre yeni tanıli diyabetik hastalarda yapılan bir çalışmada ilk 5 yıl içinde intensif hiperglisemi tedavisi konvansiyonel tedavi ile karşılaştırılmış ve intensif tedavi alan grupta uzun dönem kardiyovasküler faydalar elde edilmiştir. Bu etki glisemik kontrol bozulsa bile devam etmiştir. Ancak bu durumla ilgili yapılan başka çalışmalarda bu etki gösterilememiştir. Bunun sonucunda glisemik kontrol her zaman makrovasküler komplikasyonu azaltmayabilir.

Hiperglisemi, vücutta hemen hemen bütün proteinlerde glikozillenmeye neden olur. LDL'nin glikolizasyonu ve oksidasyonunu kolaylaştırır ve bunun sonucunda LDL'yi daha aterojenik hale getirir. Bununla birlikte HDL'nin glikolizasyonu ile bu lipoprotein daha çabuk yıkılmasına yol açar. Bu durum da kardiyovasküler hastalıklar açısından olumsuz risk faktörüdür.

Son yapılan çalışmalara göre postprandiyal hipergliseminin diyabette tek başına bir risk faktörü olduğunu gösteren kanıtlar artmıştır. Diyabetik hastalarda hem oral glukoz yükleme sonrası glukoz değerlerinin hem de postprandiyal glukoz konsantrasyonlarının kardiyovasküler hastalıklarla direkt bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalık riski açısından obezite, dislipidemi, hipertansiyon gibi ek risk faktörleri de bulunabilmektedir.

Hipertansiyon hem dünyada hem de diyabetik hastalarda yüksek prevalansa sahiptir. HT ve DM birlikte olduğu zaman miyokard infarktüsü ve inme gibi makrovasküler komplikasyonlar ve mikrovasküler komplikasyonlar daha yüksek prevalansta ortaya çıkmaktadır. Diyabeti ve hipertansiyonu olan hastalarda ciddi kardiyovasküler olay gelişme ihtimali, tek başına diyabet ya da tek başına hipertansiyonu olanların 2-3 katıdır.

Dislipidemi açısından özellikle koroner arter hastalığı olan diyabetik hastalarda yapılan birçok çalışmada LDL ve TG düzeylerindeki azalma, HDL düzeyindeki artma makrovasküler komplikasyonlar ve mortalitede önemli ölçüde azalma sağlamıştır (31).

2.1.6.1.2 Diabetes Mellitus'un Mikrovasküler Komplikasyonları

2.1.6.1.2.1 Diyabetik Retinopati

Gelişmiş ülkelerde 20-74 yaşları arasındaki yetişkinlerdeki yeni gelişen körlüklerin en önemli nedeni diyabetik retinopatidir. Tip 1 DM'li hastaların hemen hemen hepsinde, tip 2 DM'li hastaların % 60'ından fazlasında hastalığın ilk iki dekadında retinopati görülür. Bu yüzden diyabetik hastaların düzenli aralıklarla takip edilmesi ve erken tanı koyulması, görmeyi tehdit eden retinopatisi olanlarda görme kaybını önleyebilecek lazer tedavisinin sunulması çok önemlidir. Kötü glisemik kontrol, diyabet süresi, puberte, gebelik, hipertansiyon, dislipidemi, sigara kullanımı, obezite, katarakt operasyonu ve anemi retinopatinin oluşmasını hızlandıran risk faktörleridir.

DCCT çalışmasında diyabetik retinopati önlenmesi açısından konvansiyonel insülin tedavisi ile intensif insülin tedavisi karşılaştırılmış ve intensif insülin tedavisi alan grupta diyabetik retinopati gelişmesinde belirgin azalma tespit edilmiştir. Benzer sonuçlar UKPDS çalışmasında da teyit edilmiştir. UKPDS çalışmasında aynı zamanda hipertansiyonun sıkı kontrolü sonucunda retinopati gelişmesi ve ilerlemesinde azalma tespit edilmiştir. DRP'nin medikal tedavi açısından en etkili ve tek tedavisi kan glukozunun kontrolüdür. Lazer fotokoagülasyon en çok uygulanan tedavi yöntemidir (32).

2.1.6.1.2.2 Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropati (DN) sinir sisteminin farklı bölümlerini etkileyebilen ve çok çeşitli klinik belirtilerle ortaya çıkan diyabetin en sık görülen kronik komplikasyonudur. En yaygın görülen nöropati kronik sensorimotor distal simetrik polinöropati ve otonom nöropatidir. Aslında diyabetik nöropati bir ekartasyon tanısıdır. Diyabetik hastalarda nondiyabetik nöropatilerde görülebilir. Semptomatik diyabetik nöropati için birçok tedavi seçeneği olması ve diyabetik nöropatilerin %50'den fazlası asemptomatik ve bu hastaların ayaklarında yaralanma riski olması nedeni ile erken tanı ve uygun tedavi yönetimi çok önemlidir.

Nörolojik hasar çeşitli nedenlere bağlıdır. Yüksek kan glukozu, diyabet süresi, dislipidemi, otoimmün faktörler, karpal tünel sendromu gibi mekanik faktörler, kalıtsal faktörler, alkol ve sigara kullanımı nörolojik hasara katkıda bulunur. DN semptomları nöropatinin tipine göre değişmektedir. Ayaklarda, ellerde ve kollarda uyuşma, karıncalaşma ve ağrı, hazımsızlık, bulantı ve kusma, diyare ve konstipasyon, ortostatik hipotansiyon, üriner problemler, erektil disfonksiyon ve vaginal kuruluk gibi semptomlar görülebilir.

DN'nin tanısı basitçe periferik sinir disfonksiyonunun belirti ve bulgularının olması ve bu duruma neden olabilecek diğer sebeplerin dışlanması ile koyulur. Elektrofizyolojik testler, duysal ve otonomik fonksiyon testleri ile tanı kesinleştirilebilir.

DN tedavisinde ilk basamak yaklaşım kan şekeri regülasyonudur. Nöropatik ağrı için; amitriptilin, imipramin gibi trisiklik antidepressanlar, duloksetin, venlafaksin, bupropion gibi diğer antidepressanlar, pregabalin, gabapentin gibi antikonvülzanlar kullanılabilir (33).

2.1.6.1.2.3 Diyabetik Nefropati

DM son dönem böbrek yetmezliğinin en yaygın nedenidir. Tip 1 DM'li hastaların yaklaşık %40'ı, tip 2 DM'lilerin %5-15'inde son dönem böbrek yetmezliği gelişir. Diyabetik nefropatili hastaların ise %50-60'ında tip 2 DM vardır (34). Diyabetik nefropatinin patofizyolojisi net olarak anlaşılabilmiş değildir. Buna rağmen intrarenal proteinler, hipertansiyon ve anormal intrarenal hemodinamik değişiklikler suçlanmaktadır. Renal bozukluğun erken belirtileri; intrarenal hipertansiyon, hiperfiltrasyon ve mikroalbuminüridir. Diyabetik nefropati ilk olarak mikroalbuminüri ile karakterizedir (30-300 mg albumin/24 saatlik idrar). Daha sonra makroalbuminüri ya da aşık nefropatiye progrese olur (>300 mg albümin/24 saatlik idrar).

Patofizyolojisi:

Patogenezinde iki temel mekanizma vardır. Birincisi hemodinamik değişiklikler, ikincisi ise hiperglisemi ve anormal lipid profili ile oluşan metabolik değişikliklerdir.

Hemodinamik değişiklik olarak glomerüler bazal membranda, tübüler bazal membranda ve bowman kapsülünde kalınlaşma olmaktadır. Sonrasında mezenşimal hücrelerde hipertrofi ve bunun sonucunda da ekstrasellüler matrikste artış görülür. Mezengial matrikste artma nedeni ile glomerüler kapiller yüzey alanında azalma olur. Diyabetik nefropatide temel olarak glomerülde hastalık oluşmasına rağmen ilerleyen dönemlerde tübülointerstisyel alan da etkilenir. Son aşamada glomerüloskleroz görülür. Diyabette aynı zamanda nodüler glomerüloskleroz da görülmektedir. Bu patoloji ilk olarak Kimmelstiel ve Wilson tarafından tanımlanmıştır. Bu süreç gelişirken filtrasyon alanında ve nefron sayısında azalma, geriye kalan nefronlarda daha yüksek kapiller kan akıma yol açar. Böylece glomerül içi basınç artışı, hiperfiltrasyon ve bazal membrandaki selektif geçirgenlikteki değişiklikler ile ilerleyici proteinüri oluşur. Bu süreç; sistemik hipertansiyon, efferent arteriyollerde vazokonstrüksiyona neden olan anjiyotensin II (ATII) seviyesinin artışı, renal vazodilatasyona ve glomerül içi basıncın artmasına neden olan proteinden zengin diyetle daha hızlı hale gelir. Bundan başka böbrek fonksiyonları bozuldukça sistemik ve glomerüler HT artar ve kısır döngü oluşur. Bu hastaların çoğunda primer olarak glomerüler değişiklikler sonucu proteinüri oluşsa da, uzun dönemli sonuçlarına renal interstisyumdaki olaylar ile karar verilir (35).

İkinci mekanizmada ise glikotoksisite ve hemodinamik stres, hücresel fonksiyonu değiştirerek polioll yolunda aldoz redüktaz yönünde artma oluşturur. Polioll yolunun en önemli enzimi olan ve bu yolun aktivitesini sınırlayan aldoz redüktaz enzimi glikozu sorbitole dönüştürürken, diğer bir enzim olan sorbitol dehidrogenaz, sorbitölü fruktoza çevirir. Sorbitol hücre zarını geçemediğinden hücre içinde birikir. Sorbitol birikimi, ozmotik etkilerle piridin nükleotidlerinin redoks durumunu değiştirerek (NADH/NAD⁺ oranında ve protein kinaz C'de artış) hücre içi miyoinositol seviyelerini azaltır. Bu durum doku hasarına neden olur.

Nefropatinin evreleri: (Mogensen Sınıflaması)

Diyabetik nefropati 5 evrede sınıflandırılır.

Evre 1: Hiperfiltrasyon evresi

Evre 2: Sessiz dönem

Evre 3: Mikroalbuminüri evresi (Üriner albümin ekstresyonu 30-300 mg/gün)

Evre 4: Aşık diyabetik nefropati-makroalbuminüri evresi

Evre 5: Son dönem böbrek yetmezliği

Evre 1: Glomerüler hiperfiltrasyon evresi: Hiperfiltrasyon intrarenal hipertansiyon ve artmış glomerüler filtrasyon hızıyla karakterizedir. Bu hemodinamik durum glisemik ve kan basıncı kontrolü ile geri dönebilmesine rağmen mikroalbuminüri evresine de ilerleyebilir. Erken mikroalbuminüri döneminde genellikle GFR yüksektir, eğer bu dönemde normal bir GFR varsa renal fonksiyonlar zaten kaybedilmiş olabilir (36). Tanı sırasında GFR>150 ml/dak ise nefropati gelişme riski yüksektir. Tip 1 diyabetlilerin % 20-40'ında tanı anında GFR yüksekliği görülür.

Evre 2: Sessiz Dönem : GFR yüksek, üriner albümin atılımı ve kan basıncı normal sınırlardadır. Konvansiyonel insülin tedavisi ile bu dönem 5-15 yıl sürer. Çok az hastada diyabetin ilk 10 yılında mikroalbuminüri görülür, bu hastalar ya tanısı gecikmiş hastalar ya da ilerlemiş hastalığı olanlardır. Böbrekte klinik olarak sessiz bu dönemde bazı patolojik değişiklikler bulunur. En iyi elektron mikroskopuyla görülebilen glomerüler bazal membran (GBM) kalınlaşması, mezengium hacminde artma izlenir.

Evre 3: Mikroalbuminüri evresi: DM'un başlangıcından 6-15 yıl sonra ortaya çıkar. GFR yüksek veya normal olabilir. Bu evrede üriner albümin atılımı 20-200 mikrogram/dk veya 30-299 mg/24 saat'tır. Bu düzeyde albümin atılımı idrar dipstick analizi ile belirlenemez. Mikroalbuminüri hem tip 1 DM'de hem tip 2 DM'de aşık böbrek hastalığının gelişmesini tahmin etmede çok önemlidir. Ayrıca mikroalbuminüri özellikle tip 2 diyabette, kardiyovasküler ve mikrovasküler komplikasyon artışının belirlenmesine ek olarak tüm nedenlere bağlı mortalite artışını da tahmin etmede çok önemlidir (Tablo 6). Genellikle kan basıncı normal sınırlardadır. GBM'da kalınlaşma, mezengium hacminde artış izlenir. Tip 1 DM'li hastaların yaklaşık %40'ında mikroalbuminüride spontan remisyon gözlenebilir.

Tablo 5: Albumin düzeyine göre sınıflandırma (36)

	<i>Normal</i>	<i>Mikroalbuminüri</i>	<i>Aşık nefropati</i>	<i>Birimler</i>
24 saatlik üriner albumin	<30	30-300	>300	mg/gün
İdrar albumin atılım oranı	<20	20-200	>200	µg/dk
İdrar albumin/kreatinin oranı	<2.5	10-25	>25	mg/mmol

Tablo 6: Mikroalbuminüri ile ilişkili durumlar (36)

Aşık nefropati ve SDBY
Artmış kardiyovasküler risk
Kan basıncı değışiklikleri
Kan basıncında nokturnal dipper kaybı
Kan basıncında artış (ortalama her yıl 3 mmHg)
Diyabetin diğer mikrovasküler komplikasyonları
Proliferatif diyabetik retinopati
Makula ödemi
Nöropati
Dislipidemi
İnsülin direnci

Evre 4: Aşık diyabetik nefropati-makroalbuminüri evresi: Proteinüri >500 mg/gün (> 300 mg/gün albüminüri, UAE >200 µg/dk) düzeyindedir. Hızlı bir GFR azalması ile birlikte dir. Yılda ortalama 1-24 ml/dk şeklinde GFR’de geri dönüşümsüz bir düşüş gözlenir. Hastaların çoğunda HT vardır. Kan basıncı yükseldikçe GFR düşüşü hızlanır. Tip 2 diyabeti olan proteinürlü hastaların prognozu kötüdür, bu durum yalnızca renal bozukluk veya son dönem böbrek yetmezliğine bağıl değil aynı zamanda kardiyovasküler hastalık ve mortalite riskindeki artışa da bağılıdır. Özellikle proteinin tubullerden aşırı reabsorbsiyonu ve tubuler epitel hücrelerde birikimi,

vazoaktif ve inflamatuvar sitokinlerin (endotelin-1, osteopontin, monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1 gibi)) salınmasına neden olur. Bu faktörler proinflamatuvar ve fibrotik sitokinlerin aşırı ekspresyonuna, mononükleer hücrelerin infiltrasyonuna, tubulointerstisyumun hasarına ve renal skarlaşma ile yetersizliğe neden olurlar. Renal hemodinamik değişikliklere neden olan bu kaskad hem primer olarak hem de nefron kaybına sekonder olarak proteinürinin artmasına neden olur. Bu durum interstisyel skarlaşmayı daha fazla artırır ve daha fazla nefron kaybına neden olur (Şekil 1) (37). Glisemik kontrolün nefropati progresyonuna etkisi sınırlıdır.

Diyabet → Glomerüler kapiler hipertansiyon → Proteine karşı glomerüler permeabilitede artış → Plazma proteinlerinin filtrasyonunda artış → Proteinlerin aşırı tubuler reabsorpsiyonu → Proksimal tubuler hücrelerde protein birikimi → Prosklerotik sitokinlerin salınımı → Fibrojenesis → Renal skarlaşma

Şekil 1. Proteinürinin indüklediği renal hasarın mekanizması

Evre 5: Son dönem böbrek yetmezliği: Klinik proteinüri geliştikten sonra ortalama 4-5 yıl sonra renal replasman tedavisi gerektiren böbrek fonksiyon bozukluğu gelişmektedir.

Proteinüri Patofizyolojisi: Diyabetik nefropatinin glomerüler kaynaklı albumin atılımının artışına bağlı olduğuna inanılır. Albumin endotel hücrelerini, glomerüler bazal membran ve glomerüler epitel hücresi ya da podosit yapısını içeren filtrasyon bariyerini geçtikten sonra atılmaktadır. İntraglomerüler basınç artışı, negatif yüklü glikozaminoglikanların kaybı, bazal membrandaki porların boyutundaki artış albuminüriye katkıda bulunur. Bazal membrandaki heparan sülfat kaybı, anyonik yük kaybına ve albuminüriye yol açar. Diyabetik nefropatili hastalarda heparan sülfat kaybı gösterilmiştir. Heparan sülfat glomerüler albumin filtrasyonunu önler, porların boyutuna katkıda bulunur. Bu nedenle heparan sülfat kaybı GBM'in mikroyapısının bozulmasına yol açar. Aynı zamanda mezengial hücre büyümesini ve mezengial

genişlemeyi önler. Sonuç olarak diyabet heparan sülfat metabolizmasını etkiler ve heparan sülfat kaybına yol açar. Son zamanlarda podositlerin de proteinüriyi arttırdığı ileri sürülmüştür. Diyabetlilerde podosit morfolojisi de anormal bulunmuştur (38).

Diyabetik Nefropati Tedavisi

Diyabetik nefropati tedavisini şu başlıklar altında inceleyebilir.

- 1- Glisemik kontrol
- 2- Hipertansiyon tedavisi
- 3- Sigaranın bırakılması
- 4- Protein alımının kısıtlanması
- 5- Dislipideminin kontrolü
- 6- Renal replasman tedavisi
- 7- Multifaktöriyel yaklaşım (hiperglisemi-hipertansiyon-dislipidemi kombine tedavisi)

Glisemik kontrol:

Bir çok çalışmada diyabetik hastalarda normogliseminin sağlanması ve hedef kan şekeri değerlerine ulaşılmasının mikroalbuminüriyi geciktirdiği, albümin atılımının progresyonunu azalttığı veya stabilize ettiği ve GFR düşüşünü geciktirdiği gösterilmiştir. Diyabet kontrol ve komplikasyon çalışmasında tip 1 DM'li hastalarda klasik insülin tedavisi ile intensif insülin tedavisi alan hastalar karşılaştırıldı. Konvansiyonel insülin tedavisi alan hastaların ortalama HbA1c seviyesi %9.1, intensif insülin tedavisi alan hastaların HbA1c seviyesi ise %7.3'tü. Çalışma sonunda intensif insülin tedavisi alanlarda mikroalbuminüri gelişiminde %39, klinik albuminüri gelişiminde %56 oranında azalma görülmüştür (39). UKPDS'de de hiperglisemi için intensif tedavi alan grupta mikroalbuminüri görülme sıklığında %30 azalma olduğu gözlenmiştir (40). Bu bulguları destekleyen birçok çalışma yapılmıştır. Bu nedenle mikroalbuminüri gelişimini önlemek için sıkı bir kan şekeri regülasyonu sağlanmalıdır.

Kan Basıncı Kontrolü:

Hem sistolik hem de diastolik kan basıncı yüksekliği diyabetik nefropati progresyonunu hızlandırır. Agresif bir antihipertansif tedavi GFR düşme hızını yavaşlatır ve son dönem böbrek yetmezliğine progresyonu geciktirir. UKPDS çalışmasında sistolik kan basıncının 154 mmHg'dan 144 mmHg'ya düşürülmesinin mikroalbuminüri gelişme riskini %29 azalttığı bulunmuştur (40). Birçok prospektif çalışmada ACE inhibitörlerinin albuminüriyi geciktirdiği ve albuminüri olan hastalarda GFR düşüşünü yavaşlattığı ve bu nedenle diğer antihipertansif ajanlardan üstün oldukları gösterilmiştir. Ek olarak ACE inhibitörlerinin kardiyoprotektif özellikleride bulunmaktadır. Tip 2 DM'li hastalarda renin-angiotensin sisteminin inhibisyonunun albuminüriyi geciktirdiği, bu etkinin kan basıncını düşürmesine ek olarak intraglomerüler basınç azalmasına bağlı olduğu ileri sürülmüştür.

Sigaranın bırakılması

Sigaranın bırakılmasıyla renal fonksiyonlardaki kayıp daha yavaş olmaktadır. Tip 2 DM'li hastalarda yalnızca sigaranın bırakılması nefropatide ilerleme riskini % 30 oranında azaltabilir (41).

Protein alımının kısıtlanması

Kronik böbrek hastalığında diyetdeki protein miktarının kısıtlanması tartışmalıdır. Bununla birlikte protein alımının düşürülmesinin (0,8gr/kg) mikroalbuminüri olan hastalarda albumin klirensini azalttığı, renal fonksiyonları stabilize ettiği ve GFR düşüşünü azalttığı gösterilmiştir.

Dislipidemi Tedavisi

Çalışmalar lipit düşürücü tedavinin böbrek fonksiyonu üzerinde yararlı bir etkiye sahip olabileceğini göstermiştir. 13 kontrollü çalışmanın metaanalizinde statinlerin proteinüriyi azalttığı ve kronik böbrek hastalığı olanlarda GFR'yi

koruduđu gösterilmiřtir. Bu etkileri sadece kolesterol dűřűű ile açıklanamamıřtır. (42).

2.2 Endotel Disfonksiyonu

Endotel, kan ile vaskűler yapı arasında tek sıra tabaka halinde uzanan sentezlediđi ve salgıladıđı mediyatűrler ile vaskűler hemostazda hayati űneme sahip gűrevleri olan vűcudun her yerine yayılmıř bir organdır. Normal endotelin biyolojik fonksiyonları; damar permeabilitesi, lipid transportu, vaskűler tonus, imműn yanıtın dűzenlenmesi, tromboz, hemostaz, inflamasyon, anjiogenesis, trombosit ve lűkosit adezyonunun inhibisyonu, dűz kas hűcre proliferasyonunun inhibisyonu, damar duvarında okside LDL birikiminin engellenmesidir.

Endotel disfonksiyonu ise vazodilatatűr faktűrler ile vazokonstriktűr faktűrler ve antitrombotik faktűrler ile protrombotik faktűrler arasındaki dengesizlik ile karakterizedir. Endotel fonksiyonu bozulduđunda monosit ve plateletlerin adezyonu kolaylařır, proinflamatuvar ve protrombotik faktűrlerin sentezi artar, dűřűk dansiteli lipoproteinlerin endotele transportu gerçekleřir, oksidatif stres artar ve uygunsuz vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon olur (43).

Endotel fonksiyon kaybının ateroskleroz geliřiminin erken belirtisi olduđu dűřűnűlmektedir. Tip 2 DM; hiperglisemi, hipertansiyon, dislipidemi, insűlin rezistansının bir sonucu olarak erken endotel hasarına yol açar. Bu duruma obezite ve sigara içmek de katkıda bulunur. Endotel disfonksiyonu bunlara ek olarak tip 2 diyabetli hastalardaki diyabetik nefropatinin erken gűstergesi olan mikroalbuminűrinin de habercisi olmaktadır (44). Hiperglisemi endotel disfonksiyonunun geliřmesinde temel neden olmakla birlikte genellikle patogenezi multifaktűriyeldir. Hiperglisemi, proteindeki primer aminlerin enzimatik olmayan yoldan glikolize olmalarına neden olabilir. Proteinlerin enzimatik olmayan yollardan glikolizasyonu oksidatif űrűnlerin yapımını artırabilir. Bunlar lipid ve proteinleri etkileyerek vaskűler deđiřikliklere ve harabiyete neden olurlar. alıřmalar ve kanıtları gűstermektedir ki insűlin direncindeki artıř endotel disfonksiyonu ve aterosklerozdaki artıřla paralellik gűstermektedir. Aynı zamanda diyabetik hastalarda gűrűlen mikroalbuminűri endotel disfonksiyonu ve artmıř oksidatif stresle iliřkilidir.

NO bağımlı vazodilatasyonu bozulmuş olan tip 1 DM'li hastalarda mikroalbuminürinin daha şiddetli olduğu görülmüştür (45).

Vücuttaki en potent vazodilatör madde olan NO, moleküler oksijenle L-arjininin nitrik oksit sentaz ile L- sitruline dönüşmesi sonucu oluşur. Endotel disfonksiyonu; NO üretiminin azalması, reaktif oksijen radikalleri ile artan inaktivasyon ve bozulmuş sinyal iletimini de içeren çoklu nitrik oksit yolları ile bağlantılıdır. Tip 2 DM'li hastalarda endotel vazodilatasyonunu etkileyen NO biyoaktivitesi azalmıştır. NO aktivitesinin azalmasına neden olan en önemli mekanizma artmış superoksit radikali oluşumudur. Superoksit, NO'ı yakalar ve peroksinitrit (ONOO) oluşturur (46). Pek çok çalışmada endotel disfonksiyonunun, ateroskleroz ile yakın ilişki içinde olduğu ve superoksit oluşumunun hiperlipidemi ve ateroskleroz ile arttığı saptanmıştır.

NO sentaz'ın 3 tane izoformu tanımlanmıştır.

1-Endotelyal NOS (eNOS): İlk olarak vasküler endotel hücrelerinde tanımlanmıştır yapısal olarak kalsiyuma bağımlıdır.

2-Nöronal NOS (nNOS): İlk olarak sinir dokusunda tanımlanmıştır, yapısal olarak kalsiyuma bağımlıdır

3-İndüklenebilir NOS (iNOS): İlk olarak endotoksinler ve sitotoksinler aracılığıyla karaciğer hücreleri ve makrofajlarda uyarılan bir enzim olarak tanımlanmıştır. Bu izoform fizyolojik şartlarda kalsiyuma bağlı değildir. Nedeni ise kalmoduline çok sıkı bağlanmış olmasıdır.

Bu izoformlar isimlerinden bağımsız olarak birçok doku veya hücrede bulunabilir. NO; vasküler düz kas hücrelerinde çözünür guanil siklaza bağlanarak bu enzimi inaktive eder. Böylece hücre içi siklik guanidin monofosfat (cGMP) birikimine yol açarak damarlarda gevşemeye neden olur. NO, endotele lökosit ve trombosit agregasyon ve adezyonunun inhibisyonunda, kas hücre proliferasyonunun azaltılmasında da rol alır. Sonuç olarak endotelin antitrombojenik özelliklerine temel katkıyı sağlayan molekül NO'dur.

Endotel disfonksiyonu aynı zamanda inflamasyonla da ilişkisi vardır. Dolaşımdaki inflamatuvar sitokinlerden olan interlökin-6 ve C-reaktif protein bazal seviyelerindeki artış hem Tip 2 DM hem de santral obezite gelişimi ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (47).

Endotel fonksiyonu üç farklı yöntem ile değerlendirilebilir:

1. Damar duvarının morfolojik ve mekanik özelliklerinin ölçümü, (karotis intima media kalınlığı ölçümü, koroner anjiyografi, PET gibi.)
2. Endotel belirteçlerinin ölçümü, (von Willebrand faktör (vWF), plasminojen aktivatör inhibitör kompleks, trombomodulin adezyon molekülleri, idrar NO, idrar cGMP, Endotelin-1 (ET-1), vasküler hücre adezyon molekülleri (VCAMs), E-selektin, P-selektin, Asimetrik dimetilarginine (ADMA))
3. Dolaşımın belirli bölgelerinden, endotel bağımlı vasküler tonusun ölçümü (Akım aracılı dilatasyon (flow mediated dilatation, FMD))

2.3 Karotis intima-media kalınlık ölçümü ve Epikardiyal yağ ölçümü

2.3.1 Karotis intima-media kalınlığı

Karotis intima-media kalınlığı (KIMK) yüksek çözünürlüklü B-mod ultrasonografi ile invaziv olarak ölçülen ve kardiyovasküler hastalıkların erken belirteci olan geçerliliği onaylanmış bir yöntemdir. KIMK ateroskleroz için bir belirteç olarak kullanılır hale gelmiştir. KIMK, tip 2 DM'li hastalarda diyabetik olmayan yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı kişilere göre daha yüksek bulunmuştur. KIMK; hipertansiyon, diyabet süresi, hiperglisemi, dislipidemi ile ilişkili olup inme için önemli bir risk faktörü olarak tespit edilmiştir. KIMK'taki her 0.1 mm'lik artışta iskemik kalp hastalıklarında %15, serebrovasküler hastalıklarda %18 risk artışı olmaktadır. KIMK yaşa bağlıdır ve her yıl 0.005-0.010 mm arasında bir oranda artar. Sağlıklı bireylerde normal KIMK 0.25-0.9 mm olarak kabul edilir.

Endotel disfonksiyonunun aterosklerozun gelişiminde ve patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır. In the Cardiovascular Risk in Young Finns Study çalışmasında kardiyovasküler risk faktörleri ile KIMK artışı ve bozulmuş FMD'nin korele olduğu görülmüştür. Bu sonuç da KIMK ile endotel disfonksiyonu arasındaki önemli ilişkiyi ve ateroskleroza neden olan kardiyovasküler risk faktörlerinin ilişkisini göstermektedir (48).

KIMK arter lümeninden başlar, media ve adventisyadaki sınırdan sona erer. KIMK'ın intima ve media tabakaları ultrason ile birbirinden ayrılamaz. KIMK artışı,

intima ve media tabakalarının kalınlaşması sonucunda olmaktadır. İntimal kalınlaşmadan primer olarak endotel fonksiyon bozukluğu sonucu oluşan ateroskleroz, mediyanın kalınlaşmasından ise genellikle hipertansiyona bağlı oluşan düz kas hipertrofisi sorumlu tutulmaktadır.

Karotis arterin farklı bölümleri KIMK ölçümü için kullanılır. Common karotis, karotis bifurkasyonu, internl karotis arter kullanılabilir. Iglesias del Sol ve ark. tüm ölçüm yerlerinin gelecekteki kardiyovasküler olayları tahmin etmek aynı değerde olduğunu saptamıştır. Bots ve ark. koroner ateroskleroz ve KIMK ilişkisini içeren 34 çalışmayı bir derleme olarak değerlendirmiş ve bu çalışmaların otuzunda pozitif ilişki saptamıştır.

Mikroalbuminüri tip 2 diyabetli hastalarda ateroskleroz için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Birçok çalışma tip 2 DM'li hastalarda mikroalbuminüri ve proteinürinin aslında KIMK ile ilişkili olduğunu göstermiştir (49,50).

2.3.2 Epikardiyal Yağ Dokusu

Kalp ve büyük damar yapıları çift katlı perikard ile çepeçevre sarılmıştır. Perikard fibröz (pariyetal) ve seröz tabaka olmak üzere iki tabakadır. Fibröz perikard kalbi ve büyük damarların kalbe yakın kesimlerini güçlü bir dış kese gibi içine alır. Seröz (visseral) perikard mezotelyal bir tabakadır. Visseral perikardın diğer adı epikarddır. Epikardiyal yağ doku visseral perikard ile myokardın arasında kalan bölgedir.

Epikardiyal yağ dokusu (EYD) kahverengi yağ dokudan köken alır. Bütün beyaz yağ dokuları gibi EYD enerji fazlalığında yağ depolamaktadır. Ancak EYD'nin yapısında yer alan adipositler boyut olarak daha küçüktür ve yağ asidi bileşimi farklıdır. Kilo verme ile EYD miktarında azalma, diğer yağ dokulara göre daha yavaştır.

Normal bireylerde EYD atriyoventriküler, interventriküler oluklarda ve koroner arterlerin yataklarında ayrıca sağ ventrikül serbest duvarı ve sol ventrikül apeksinde yer almaktadır. Epikardiyal yağ dokusu miyokardla birlikte aynı koroner dolaşım tarafından beslenir (51).

EYD'nin koroner damarları çevrelemesi nedeniyle koroner arterleri, kalbin hareketlerine bağlı ortaya çıkabilecek hasara karşı koruduğu öne sürülmektedir. Sağlıklı kişilerde kalbin enerji kaynağı serbest yağ asitleridir. Miyokard koroner arter dolaşımından sağladığı yağ asitlerini metabolize eder. Koroner dolaşımda yağ asitlerinin miktarı yükseldiğinde EYD, yağ asitlerini depolamakta ve yoğun enerji ihtiyacı olduğunda lokal olarak hızla yağ asidini miyokard hücreleri için enerji kaynağı olarak sağlamaktadır (52). Kalbin sinir gangliyonları ve gangliyon pleksusları, EYD'nin içinde yer almaktadır. Bu nedenle EYD, koroner iskemiden kaynaklanan ağrının taşındığı yollara anatomik destek sağlamakta ve mekanik koruma sağlamaktadır.

EYD tip 2 DM'li hastalarda visseral yağ dokusunun alt grubudur ve metabolik olarak aktiftir. Proinflamatuvar sitokinler ve mediatörler salgılama yoluyla kardiyovasküler hastalıklarla güçlü bir ilişkisi vardır. Epikardiyal yağ dokusu iki uçlu görev spektrumuna sahip olup hem protektif hem de inflamatuvar süreçlerde rol alır (53). Çalışmalar EYD'nin çeşitli adipokinler salgılama özelliği olan biyoaktif bir organ olduğunu göstermektedir. Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), monosit kemoreaktan protein-1 (MCP-1), interlökin-6, nöronal büyüme faktörü (NGF), resistin, visfatin, leptin, plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-1) gibi proinflamatuvar ve proaterojenik sitokinler salgıladığı gibi adiponektin ve adrenomedullin gibi anti-inflamatuvar ve anti-aterojenik adipokinler de salgıladığı belirtilmektedir (54). Iacobellis ve ark. anti-inflamatuvar ve anti-aterojenik özelliklere sahip olan adiponektinin normal kontrol grubuna göre, koroner arter hastalığı olan hastaların epikardiyal yağ dokusunda yaklaşık % 40 daha düşük olduğunu göstermiştir. EYD, lokal olarak etki ederek proinflamatuvar adipokinlerin, parakrin veya vazokrin sekresyonu yoluyla koroner arterde çeşitli değişikliklere neden olur (51). Plakların altında yatan aterojenik inflamasyon nedeni ile epikardiyal yağ dokunun inflamatuvar resiprokal inflamatuvar sinyaller verdiği düşünülmektedir. Bölgesel iskemi komşu epikardiyal yağ dokusunu, oksidan sensitif inflamatuvar sinyallere karşı aktive edebilir. Epikardiyal yağ dokudaki inflamatuvar hücreler plak rüptürüne karşı gelişen cevabı yansıtabilir ve plak inflamasyonunun amplifikasyonuna ve plak instabilitesine neden oluyor olabilir (55). Aterosklerotik koroner arter hastalığında lokal olarak epikardiyal yağ dokudan sentezlenen proinflamatuvar medyatörler, adiponektin ve

adrenomedullin gibi anti-inflamatuar ve protektif etkili sitokin sentezini baskılayabilirler. Bu mediatörlerden adiponektin insülin direncini azaltır, anti-inflamatuar ve antiaterojenik etkileri mevcuttur. Adrenomedullin ise güçlü bir vazodilatatör olup, anjiyojenik etkileri mevcuttur (56-59). EYD bel çevresi ölçümünde olduğu gibi deri ve kas katmanlarından etkilenmemesi nedeni ile viseral yağlanmayı bel çevresi kalınlığına göre daha doğru olarak göstermektedir (51). Aynı kökenden oldukları için, visseral obezite göstergesi olarak kullanılabilir. Çeşitli çalışmalarda metabolik sendromlu hastalarda ölçülen EYD kalınlığı, metabolik sendromu olmayanlara göre artmış olarak saptanmıştır. Bu veriye dayanarak; EYD kalınlığının, kardiyometabolik risk faktörleri ile korelasyon gösterdiği ileri sürülmüştür (60).

Ekokardiyografik olarak sağ ventrikül önünde ölçülen EYD kalınlığı VYD ve bel çevresi, diyastolik kan basıncı, plazma insülin, açlık kan glukozu, serum HDL düşüklüğü, serum LDL yüksekliği, adiponektin gibi kardiyovasküler hastalık risk belirteçleri ile korelasyon gösterir (61). Ortalama EYD kalınlığı için çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir: Iacobellis ve ark. (61) çalışmasında erkekler için 7.60 ± 3.55 mm ve kadınlar için 6.94 ± 3.71 mm, Malvazos ve ark (62) çalışmasında sağlıklı obezlerde 6.5 ± 0.8 mm, Eroğlu ve ark (63) çalışmasında normal koroner arterleri olanlarda 4.4 ± 0.9 mm ve koroner arter hastalığı olanlarda 7.0 ± 1.5 mm olarak bildirmiştir. Ölçüm aralığı ise çeşitli çalışmalarda farklı bildirilmesine rağmen genel olarak 1-17 mm arasındadır (61,64).

Koroner ateroskleroz olasılığı yüksek olan bireylerde ekokardiyografik EYD ölçümü 7 mm üzerinde olduğu gösterilmiştir. Ayrıca karotis ateroskleroz olasılığı yüksek olan bireylerde EYD kalınlığı 5 mm üzerinde tanımlanmıştır fakat KIMK ile ilişki kurulmamıştır. Çoğu çalışmada ateroskleroza eğilimli bireylerde EYD ve KIMK arasında güçlü bir ilişki gösterilmiştir (54). Iacobellis ve ark. insülin direnci ve obezite ile EYD kalınlığı arasında ilişki bulmuştur (65). Aydın ve arkadaşları ise metabolik sendromlu hastalarda epikardiyal yağ ile brakial arterin akım aracılı dilatasyonu ile değerlendirilen endotel fonksiyonu arasında anlamlı ilişki göstermiştir ve bu çalışma EYD'nin endotel disfonksiyonunu etkileyen bağımsız bir faktör olduğunu ileri sürmektedir. Ayrıca EYD ile yaş, diyastolik kan basıncı, CRP,

fibrinojen, HOMA-IR ve lipid parametreleri arasında pozitif korelesyon gösterilmiştir (66).

2.4 Adropin

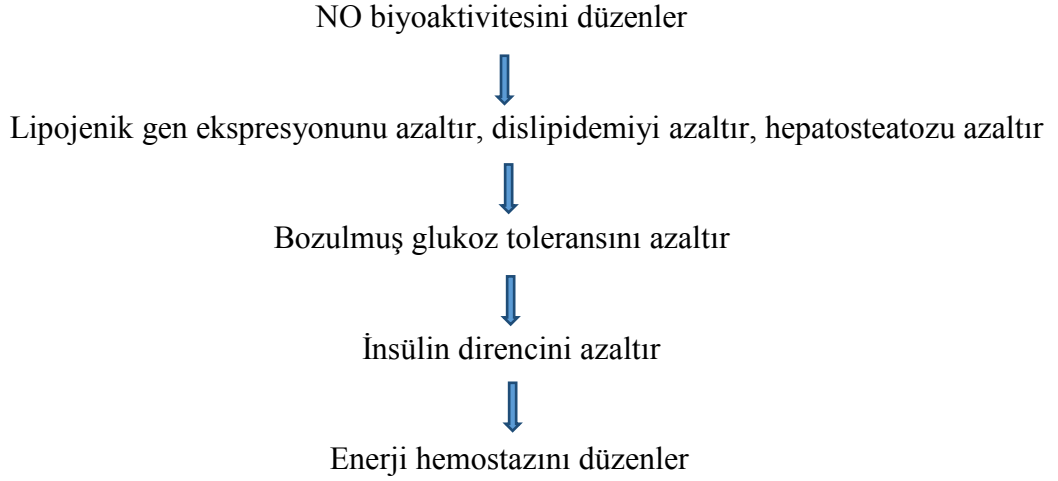
Adropin ilk kez 2008 yılında Kumar ve arkadaşları tarafından keşfedilen enerji homeostazının sürdürülmesinde ve insülin cevabında rolü olduğu düşünülen bir proteindir. Karaciğer ve beyinde eksprese edilen enerji homeostazı ilişkili gen (Enho) tarafından kodlanır. KC Enho ekspresyonu beslenme ve enerji durumu ile düzenlenir. Enho geninden yoksun farelerde yağlanma ve insülin direnci artmıştır. Adropinin etkisi insülin üzerine değil, kan glukozu üzerinedir. Fazla yağlı beslenen farelerde adropin düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Bu genin fazla ekspresyonu veya sistemik adropin tedavisi diyetle ilişkili obezite, insülin direnci, glukoz toleransını düzeltir (9). Adropin ayrıca vücut ağırlığı veya kilo kaybından bağımsız olarak obezite ilişkili metabolik stres faktörlerini azaltır. Deneysel çalışmalar yağ dokusundan fakir, zayıf farelerde yüksek yağ içerikli diyetle beslendikten sonra kontrol grubuyla karşılaştırıldıklarında adropin ekspresyonunun hızlı bir şekilde arttığını göstermiş, bunun tam tersi olarak da aç bırakılan farelerde adropin değerinin kontrol grubuna kıyasla düştüğü göstermiştir.

Adropin obezite ile bağlantılı hepatosteatoz ve hiperinsülinemiye karşı koruyan glukoz ve lipid homeostazıyla ilişkili bir faktördür (67). Adropinin gıda alımında herhangi bir rolü yoktur, temel işlevi, insülin direnci, dislipidemi ve bozuk glukoz toleransı önlemektir.

Adropin 76 aminoasitten oluşur ve 4499,9 Da'lık bir moleküler ağırlığa sahiptir. Yarı ömrü henüz tam belirlenmemiştir. Bununla birlikte peptid hormonların yarı ömürleri 3 ile 30 dakika arasında değişmektedir, bu peptid hormonunun yarı ömrü birkaç dakika gibi kısa olduğu varsayılmaktadır. Kandaki normal adropin konsantrasyonu kaynaklara göre değişmekle birlikte; bazı kaynaklarda 1.3 ± 3.1 ng/ml, bazı kaynaklarda ise 3.4–4.5 ng/mL arasında değişip genellikle 10 ng/ml civarındadır (68,69). İdrar adropin düzeyi ise serum adropin düzeyine göre yaklaşık 4 kat daha yüksek bulunmuştur.

Adropin ayrıca böbrekte glomerül, peritübüler interstisyel hücreler ve peritübüler kapillerlerde; pankreas dokusunda, umbilical vande, tükrük bezinde, kalpte; endokard, miyokard, epikardiyum ve koroner arter endotel hücrelerinde gözlemlenmiştir.

Şekil 2: Adropinin fizyolojik ve biyokimyasal etkileri (67)



Adropinle ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Obez farelerde yapılan bir çalışmada adropinin ilk 33 aminoasitlik kısmının intraperitoneal enjeksiyonu ile farelerde gıda alımının azaldığı ve kilo kaybına neden olduğu ortaya koyulmuştur (9). Kumar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sistemik adropin verilen ratlarda hepatostetatozun azaldığı gözlemlenmiştir. Böylece lipogenez ve hepatik lipojenik genlerin ekspresyonunu düzenleyen yağ dokusundaki peroksizom reseptör gama-a'nın adropin ile düzenlendiğini ortaya koyulmuştur (9). 2010 yılında Lovren ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, adropinle muamele edilmiş endotel hücrelerinin proliferasyon ve migrasyonunun daha fazla, geçirgenlik ve TNF alfa ilişkili apoptozun daha az olduğunu ortaya koymuşlardır. Ayrıca bu çalışmada adropinin endotel koruyucu kapasiteye sahip olduğu savunulmuştur. Adropinin doğrudan eNOS ekspresyonunu upregüle ettiği ve bu mekanizma aracılığıyla endotel hücrelerinin işlevini düzenleyen etkisi olduğu gösterilmiştir. Vasküler fonksiyonu ve insülin duyarlılığı birbiri ile ilişkili olduğundan adropinin endotel üzerinde doğrudan etkisi olduğu düşünülmüştür (70).

Dolaşımdaki adropin miktarı diyetdeki yağ içeriğinde artışla orantılı olarak yükselir. Yağ içeriği yüksek, karbonhidrat içeriği düşük diyetle beslenen farelerde

adropin düzeyi yüksek, yağ içeriği düşük, karbonhidrat içeriği yüksek diyetle beslenen farelerde ise adropin düzeyi düşük bulunmuştur (10). Başka bir çalışmada; streptozosin ile deneysel diyabet oluşturulan ratlarda beyin, serebellum, böbrek, kalp, KC ve pankreastaki adropin değişiklikleri incelenmiştir. Bu çalışmada diyabetik ratlarda adropinin daha fazla sentez edildiği raporlanmıştır. Dokuların adropin miktarları azalan sırayla listelenmiştir. Pankreas > KC> Böbrek> kalp > beyin > serebellum şeklinde adropin değişiklikleri gözlenmiştir (71).

Lian ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 56 kalp yemelikli hasta 20 kişi sağlıklı kontrol grubunun adropin düzeyleri karşılaştırılmıştır. Kalp yetmeliği olan hastalar New York Heart Association fonksiyonel sınıflamasına göre 4 sınıfa ayrılmıştır. Çalışma sonunda araştırmacılar adropin düzeyini kalp yetmezliği şiddetinin artmasıyla orantılı yüksek bulmuştur. Sağlıklı kontrol grubunda ise adropin düzeyi en düşük tespit edilmiştir. Ayrıca adropin düzeyi ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir (72). Lian ve arkadaşları dolaşımdaki yüksek adropin düzeyinin kalp yetmezliğinin patogenezinde rol oynadığını ileri sürmüşlerdir.

Diğer bir çalışmada, gestasyonel diyabeti olan 20 gebe ile 20 sağlıklı gebenin kordon kanındaki adropin düzeyleri ölçüldü. Gestasyonel diyabeti olan gebelerde adropin düzeyleri düşük tespit edildi. Bu çalışmada adropinin diyabet patogenezinde etkili olduğu ileri sürüldü (73). Wu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada koroner arter hastalığı şüphesi olan 392 hastaya koroner anjiyografi yapıldı. Bu hastalar tip 2 DM ve nondiyabetik olarak gruplandırıldı ve serum adropin düzeyleri ölçüldü. Çalışmanın sonucunda diyabetik hastaların serum adropin düzeyleri nondiyabetik hastalara göre daha düşük bulundu ve diyabetik hastalarda koroner angiografide ateroskleroz daha şiddetli olduğu gösterilmiştir. Bununla ilgili olarak düşük adropin düzeyinin koroner aterosklerozun yeni bir belirteci olabileceği ileri sürüldü (74,75). Bazı çalışmalarda adropin düzeyinin nonalkolik karaciğer yağlanması olan bireylerde sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük olduğu tespit edildi.

Topuz ve arkadaşları tip 2 DM hastalarında endotel disfonksiyonunu FMD ile değerlendirdi. Bu hastalarda aynı zamanda serum adropin düzeyleri ölçüldü. Plazma adropin düzeyleri endotel disfonksiyonu olan grupta endotel disfonksiyonu olmayan gruba göre daha düşük tespit edildi. Çalışmada FMD ile adropin düzeyi arasında

pozitif korelasyon tespit edildi. Bu sonuca göre adropin düzeyinin endotel disfonksiyonunu gösteren yeni bir biyokimyasal marker olabileceğini ileri sürüldü (76).

3-MATERYAL VE METOD

Çalışmamız için Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulundan 2014-12 karar numarası ile onay alınmıştır.

Bu çalışmaya 2014-2015 yılları arasında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi iç hastalıkları polikliniğine başvuran rutin takip ve tedavileri yapılan, oral antidiyabetik ve/veya insülin tedavisi almakta olan tip 2 diabetes mellitus tanılı hastalar ve herhangi bir nedenle polikliniğe başvuran ve herhangi bir kronik hastalığı saptanmayan sağlıklı kontroller dahil edildi. Tip 2 diyabetli hastalar proteinürisi olanlar ve olmayanlar olarak iki ayrı gruba ayrıldı. Proteinürisi olan hasta sayısı 50, proteinürisi olmayan hasta sayısı 50 olarak belirlendi. Sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubunun da sayısı 50 olarak belirlendi.

Hastaların Çalışmaya Alınma Kriterleri

- Tip 2 Diabetes Mellitus tanısı mevcut olan 18-70 yaş arasındaki hastalar
- Bilgilendirilmiş onay formunu imzalayanlar

Hastaların Çalışmaya Alınmama Kriterleri

- Malignite tanısı olan hastalar
- Kronik inflamatuvar ve otoimmün hastalığı olanlar
- Kronik böbrek yetmezliği olanlar (<1,2 mg/dl)
- Kronik karaciğer hastalığı olanlar
- Periferik vasküler hastalığı olanlar
- HT dışında bilinen aterosklerotik bir hastalığı olanlar (geçirilmiş MI, SVO, renal arter stenozu...)
- Koroner arter hastalığı ve konjestif kalp yetmezliği gibi diğer kardiyak hastalığı olanlar
- Gebelik ve laktasyon döneminde olanlar
- Çalışmaya alınma zamanında akut hastalığı bulunanlar

- Aktif üriner taş hastalığı olanlar
- Aktif üriner sistem enfeksiyonu olanlar
- Diğer renal hastalığı olanlar

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara bilgilendirilmiş hasta onay formu imzalatıldı. Çalışmaya alınan kişilerden ayrıntılı öyküsü alındı, fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, kronik hastalık ve izlem süreleri, sigara alışkanlıkları, kullandıkları ilaçlar, özgeçmişleri ile ilgili verileri kaydedildi. Kan basıncı, boy, kilo, bel çevresi, kalça çevresi ölçümleri yapıldı. Kan basıncı ölçümleri en az 15 dakikalık istirahat sonrası, oturur pozisyonda, sessiz bir odada ve sağ koldan yapıldı.

Çalışmamızda incelenecek tüm testler için 12 saatlik açlık sonrasında sabah saat 08:00-09:00 arasında kan örnekleri ile 24 saatlik idrar örnekleri alındı. Kreatinin klirensi için, tüm hastalara sabah 08:00'den ertesi gün 08:00'e kadar uygun koşullarda 24 saatlik idrar toplatıldı ve toplam idrar volümleri ölçüldü. İdrar kreatini ile serum kreatini aynı teknikle ölçüldü ve aşağıda gösterilen formül ile kreatinin klirensi hesaplandı. Hastaların 24 saatlik idrar değerlendirmeleri 3 ay ara ile 2 kez yapıldı ve ortalama değerleri alındı.

Kreatinin klirensi (ml/dk) = (İdrar kreatinini / Serum kreatinini) x (İdrar volümü / 1440)

Hastalar 24 saatlik idrarda protein değerlerine göre 2 gruba ayrıldı. 150 mg/gün üzerinde proteini olan hastalar proteinürisi olan grup, bu değerlerin altında proteini olan hastalar da non-proteinürik grup olarak değerlendirildi.

Hasta ve kontrol grubunda serum adropin ölçümü için K3EDTA/Aprotinin'li tüplere, glukoz, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, ürik asit, total kolesterol, trigliserid, LDL-kolesterol, HDL-koleserol, AST (aspartat aminotransferaz), ALT (alanin aminotransferaz), albumin, total protein, CRP (C-reaktif protein), TSH ve fT4 ölçümü için vakumlu jelli tüplere, HbA1c ve hemogram testleri K3EDTA'lı tüpe, sedimentasyon testi için sodyum sitratlı tüpe kan alındı. Jelli tüplere alınan örnekler oda ısısında 30 dakika bekletildikten sonra, K3EDTA / Aprotinin'li tüplere alınan örnekler hemen 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. İdrar örneklerinden protein, ve kreatinin klerensi çalışıldı.

Adropin için tam kan örneklerinden plazmalar ayrılarak çalışma gününe kadar -80 derecede saklandı. Tekrar dondurma-çözme yapılmadı. Glukoz, üre, kreatinin, ALT, AST, ürik asit, total kolesterol, trigliserid, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol enzimatik yöntemle, CRP immünotürbidimetrik yöntemle, albumin, total protein, kalsiyum, fosfor düzeyleri kolorimetrik yöntemle, sodyum, potasyum iyon selektif elektrot (İSE) yöntemi ile idrar protein türbidimetrik yöntemle Cobas c501 analizöründe, TSH ve fT4 elektrokemilüminesans (ECLIA) yöntemi ile Cobas e601 analizöründe Roche kitleri (Roche Diagnostics GmbH) kullanılarak, sedimentasyon Westergren metoduyla, hemogram testleri Beckman Coulter LH-780 (Beckman Coulter Ireland Inc Mervue, Galway, Ireland) kan sayım cihazı ile HbA1c boronat afinite HPLC yöntemiyle Premier Hb9210 HPLC (Trinity Biotech, Kansas City, MO, USA) cihazında aynı gün çalışıldı. Adropin (Cat No: EK-032-35, Phoenix Pharmaceuticals, Burlingame, CA, USA) düzeyleri; plazmada yarışmalı EIA (enzim immunoassay) yöntemine dayanan ticari kitler kullanılarak ölçüldü. Ölçümler iki kez çalışıldı. Sonuçlar ELX 808 IU model ELISA okuyucusunda okunarak belirlendi. Adropin için gün içi ve günler arası % CV (varyasyon katsayısı) değerleri <10 ile <12.

Vücut kitle indeksi (VKİ) Quetlet indeksi kullanılarak hastanın kilosunun, boyunun karesine bölünerek (ağırlık/boy²-kg/m²) hesaplandı. Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre aşırı kilo için > 25-29.9 kg/m², obezite için >30 kg/m² olarak kabul edildi.

DM tanısı ADA 2015 kriterlerine göre konuldu ve Diyabetik hastalar DM'un metabolik regülasyonu, nefropati ve retinopati açısından değerlendirildi.

Antihipertansif ilaç kullanan veya kan basıncı (KB)> 140/90 mmHg olan hastalar hipertansif olarak tanımlandı. Retinopati açısından DM'lu hastalara fundoskopik muayene yapıldı ve retinopatisi olan hastalar belirlendi.

KIMK ve EYD ölçümleri tek bir kardiyolog tarafından, hastaların en az 15 dakikalık istirahati sonrasında, yatar pozisyonda gerçekleştirildi

EYD ölçümleri 2.5 MHz problu bir ekokardiyografi cihazı (General Electrics-Vivid 7'ekokardiyografi cihazı, Norveç) kullanılarak yapıldı. Sağ ventrikül ön duvarından visseral ve pariyetal perikard arasındaki ekosuz alan EYD olarak tanımlandı. Hastaların sol yana yatar pozisyonda parasternal uzun aks

görüntüsünden, sağ ventrikül serbest duvarı üzerinden diyastol sonunda EYD ölçüldü. Ardışık üç kalp döngüsünü kapsayan ortalama değeri, istatistiksel analiz için kullanıldı.

Aynı ekokardiyografi probunun lineer probu, sağ common karotis arterin KIMK değerini belirlemek için kullanıldı. Prob; common karotis artere paralel şekilde, manuel olarak yerleştirildi. Karotis bifürkasyonun 10 mm lik proksimalinde bir bölge tespit edildi ve lümen-intima ve media-adventisya yüzeylerinin karakteristik ekojenitelerinden yararlanılarak intima-media kalınlığı ölçüldü. KIMK sınırlarını tanımlayan bir görüntü elde edildi ve detay çözünürlüğünü en yüksek seviyeye çıkarmak için görüntü büyütüldü. KIMK için 1 mm aralıklarla üç ayrı tarama açısı alındı ve bu üç ölçümün ortalama değeri analiz için kullanıldı. Tüm ölçümler, tüm hasta verilerinde aynı araştırmacı tarafından, kör çalışma olarak yapıldı.

İstatistiksel Analiz : Araştırmanın verileri SPSS 22.0 paket programına aktarılmış, veri kontrolleri yapıldıktan sonra istatistiksel analizler bu programda uygulanmıştır. Araştırmada kullanılan testler ki-kare testi, iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ve tek yönlü varyans analizidir. Tek Yönlü Varyans analizinde Post Hoc test olarak varyansların homojen olmadığı durumlarda Tamhane's T2, homojen olduğu durumlarda Bonferroni Testi kullanılmıştır. Korelasyon Testi olarak da pearson korelasyon analizi tercih edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ kabul edilmiştir.

4-BULGULAR

Çalışmaya 78'i kadın (% 52), 72'si erkek (% 48) hasta ve gönüllülerden oluşan toplam 150 kişi dahil edildi. Toplam 100 hastanın DM tanısı olup, 50 kişi herhangi bir kronik hastalığı olmayan gönüllü kontrol grubundan oluşmaktadır. Diyabetik hastalar 24 saatlik idrarda protein atılımına göre kendi aralarında iki gruba ayrıldı. Grup 1; 24 saatlik idrarda protein atılımı >150 mg/gün olanlar, grup 2; 24 saatlik idrarda protein atılımı < 150 mg/gün olanlar olarak tanımlandı. Kontrol grubu ise grup 3 olarak ifade edildi. Hastaların ve kontrol grubunun cinsiyet sayı ve yüzdeleri tablo 7'de demografik özellikleri tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 7: Grupların Cinsiyet Dağılımı

	Cinsiyet			
	Kadın		Erkek	
Gruplar	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Grup 1	32	64,0	18	36,0
Grup 2	20	40,0	30	60,0
Grup 3	26	52,0	24	48,0
Toplam	78	52,0	72	48,0
p	0,056			

Yüzde: Satır Yüzdesi

p: Ki-kare testi

Tüm hastaların yaş ortalaması 53,09±8,69 idi. Ortalama diyabet yılları 8,07±5,22 yıldır. Grupların ayrı ayrı yaş ortalamasına bakıldığında ise grup 1'in 54,5±8,3 yıl, grup 2'nin 53,4±9,9 yıl, grup 3'ün 51,4±7,6 yıl olduğu saptandı. Diyabet yılları açısından gruplar ayrı ayrı incelendiğinde ise grup 1'in diyabet yaşı 10,9±3,7 yıl, grup 2'nin 5,2±4,9 yıl idi. Her grup kendi arasında değerlendirildiğinde hasta yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Diyabet yılı açısından grup 1 ile grup 2 arasında anlamlı farklılık olduğu (p=0,0001) gözlemlendi.

Tüm hastalar göz önüne alındığında ortalama vücut kütle indeksi (VKİ) 29,51±4,63 kg/m² olarak saptandı. Gruplar VKİ açısından ayrı ayrı olarak değerlendirildiğinde ise grup 1'in VKİ ortalaması 31±4,81, grup 2'nin 29,95±5,19, grup 3'ün 27,52±2,89 olarak saptandı.

Üç grup arasında VKİ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (p=0,0001). Yapılan ikili karşılaştırmalarda farkın kontrol grubu VKİ değerlerinin diğer iki gruba göre daha düşük olmasından kaynaklandığı gözlenmiştir.

Tüm hastalar göz önüne alındığında ve gruplar bel/kalça oranı (BKO) açısından ayrı ayrı olarak incelendiğinde, grup 1'in BKO ortalaması 0,97±0,06, grup 2'nin 0,96±0,064, grup 3'ün 0,9±0,08 olarak saptandı. Üç grup arasında BKO değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p=0,0001). Yapılan ikili karşılaştırmalarda istatistiksel farkın kontrol grubu BKO değerlerinin diğer iki gruba göre daha düşük olmasından kaynaklandığı gözlenmiştir.

Diyabetik hastalar göz önüne alındığında (grup 1 ve 2) ve gruplar HbA1c açısından ayrı ayrı olarak incelendiğinde grup 1'in HbA1c ortalaması 7,62±1,74, grup 2'nin HbA1c ortalaması ise 6,75±1,61 olarak saptandı. İki grup arasında HbA1c değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p=0,011). 24 saatlik idrarda protein atılımı düşük olan grubun HbA1c ortalama değeri daha düşük tespit edildi.

Protein atılımı açısından gruplar ayrı ayrı olarak incelendiğinde, grup 1'in proteinüri ortalaması 482±240, grup 2'nin 111±24 ve grup 3'ün proteinüri ortalaması 85,56±27,19 olarak saptandı. Üç grup arasında 24 saatlik idrarda protein atılımı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p=0,0001). Yapılan ikili karşılaştırmalarda istatistiksel farkın protein atılımı yüksek olan gruptan kaynaklandığı gözlenmiştir.

Gruplar lipit değerleri açısından ayrı ayrı olarak incelenmiştir. Üç grup arasında total kolesterol ve LDL değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmezken (p>0,05), trigliserid ve HDL değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla p=0,010, p=0,003). Yapılan ikili

karşılaştırmalarda trigliserid değerinin istatistiksel farkı grup 1'in daha yüksek değerlere sahip olmasından kaynaklanmaktadır. HDL açısından istatistiksel anlamlılığın ikili karşılaştırmadaki farkı ise kontrol grubundaki HDL değerlerinin daha yüksek olmasından kaynaklandığı gözlenmiştir.

Grupların KIMK ölçümleri; sağ KIMK ölçümleri grup 1'de $0,077\pm 0,019$, grup 2'de $0,075\pm 0,019$, grup 3'de $0,059\pm 0,009$; sol KIMK ölçümleri ise grup 1'de $0,08\pm 0,019$, grup 2'de $0,079\pm 0,023$, grup 3'de $0,06\pm 0,0083$ olarak tespit edilmiştir. Gruplar incelendiğinde gruplar arasında sağ ve sol KIMK ölçümleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,0001$). Yapılan ikili karşılaştırmalarda istatistiksel farkın grup 3'ün ortalamalarının diğer iki gruba göre daha düşük olmasından kaynaklandığı gözlenmiştir.

Grupların EYD ortalamaları; grup 1'de $5,26\pm 1,85$, Grup 2'de $5,5\pm 2,7$ ve grup 3'te $3,55 \pm 1,04$ olarak saptanmıştır. Üç grup arasında EYD ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p:0,0001$). Yapılan ikili karşılaştırmalarda istatistiksel farkın grup 3'ün ortalamalarının diğer iki gruba göre daha düşük olmasından kaynaklandığı gözlenmiştir.

Grupların adropin ortalamaları, grup 1'de $7,9\pm 4,4$, grup 2'de $9,4\pm 7,1$ ve grup 3'te $14,4\pm 4,9$ olarak saptanmıştır. Üç grup arasında adropin ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0,0001$). Yapılan ikili karşılaştırmalarda istatistiksel farkın grup 3'ün ortalamalarının diğer iki gruba göre daha yüksek olmasından kaynaklandığı gözlenmiştir.

Tablo 8: Grupların demografik, laboratuvar ve ekokardiyografik ölçüm parametreleri

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	P değeri
	Ortalama±Sd	Ortalama±Sd	Ortalama±Sd	
Hasta yaşı (yıl)	54,5 ±8,3	53,4±9,9	51,4±7,6	0,197
DM yaşı (yıl)	10,9±3,7	5,2±4,9	-	0,0001
VKİ (kg/m²)	31±4,81	29,95±5,19	27,52±2,89	0,0001
Bel/Kalça oranı	0,97±0,06	0,96±0,064	0,9±0,08	0,0001
HbA1C (%)	7,62±1,74	6,75±1,61	-	0,011
Proteinüri mg/gün	482±240	111±24	85,56±27,19	0,0001
Total Kolesterol (mg/dl)	191±41	193±39	193±34	0,926
Trigliserid (mg/dl)	160±78	146±83	115±59	0,010
LDL-Kolesterol (mg/dl)	121±40	127±30	134±33	0,179
HDL-Kolesterol (mg/dl)	49±17	49±12	58±14	0,003
Sağ KIMK (cm)	0,077±0,019	0,075±0,019	0,059±0,009	0,0001
Sol KIMK (cm)	0,08±0,019	0,079±0,023	0,06±0,008	0,0001
EYD (mm)	5,26±1,85	5,5±2,7	3,55±1,04	0,0001
Adropin (ng/ml)	7,9±4,4	9,4±7,1	14,4±4,9	0,0001

p: Tek Yönlü varyans analizi

Adropinle ilişkili değişkenlerin korelasyon değerleri Tablo 8'de görülmektedir. Adropin düzeyi ile sağ ve sol KIMK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$). Adropin değeri ile EYD, VKİ ve bel/kalça oranı arasında negatif yönlü zayıf korelasyon saptanmıştır (sırasıyla; $r:-0,178-p<0,05$; $r:-0,215-p<0,01$; $r:-0,217-p<0,01$). Adropin değeri ile proteinüri arasında negatif yönlü zayıf korelasyon ($r:-0,241-p<0,01$) saptanırken, HbA1c ve sigara kullanımı, lipit değerleri, hasta yaşı ve DM yaşı ile adropin arasında anlamlı istatistiksel korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 9: Adropin ile ilişkili değişkenler arasındaki korelasyon

	r	p
Sağ KIMK	-0,158	P=0,053
Sol KIMK	-0,140	P=0,087
EYD	-0,178*	P=0,029
Proteinüri	-0,241**	P=0,003
VKİ	-0,215**	P=0,008
Bel/Kalça Oranı	-0,217**	P=0,008
Yaş	0,086	P=0,296
DM yılı	0,034	P=0,734
HbA1c (%)	0,005	P=0,962
Sigara (paket/yıl)	-0,023	P=0,776
Total Kolesterol (mg/dl)	0,046	P=0,572
Trigliserid (mg/dl)	-0,112	P=0,171
LDL-Kolesterol (mg/dl)	0,123	P=0,134
HDL-Kolesterol (mg/dl)	0,145	P=0,077

* < 0,05 ** < 0,01

Sağ ve sol KIMK, EYD, VKİ, bel kalça oranı, HbA1c, proteinüri, sigara kullanımı ve yaş arasındaki korelasyon değerleri tablo 9’da görülmektedir. EYD ile sağ KIMK, sol KIMK, VKİ ve BKO arasında pozitif yönlü zayıf korelasyon saptanmıştır (sırasıyla; r:0,310-p<0,01; r:0,333-p<0,01; r:0,163-p<0,05; r:0,383-p<0,01). Aynı zamanda sağ KIMK ile BMI ve BKO arasında pozitif yönlü zayıf korelasyon saptanmıştır (sırasıyla; r:0,164-p<0,05; r:0,368-p<0,01). HbA1c ile sağ ve sol KIMK ve EYD arasında istatistiksel anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (p>0,05). Proteinüri ile EYD arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmazken (p>0,05), proteinüri ile sağ ve sol KIMK arasında pozitif yönlü zayıf korelasyon saptanmıştır (sırasıyla, r:0,198-p<0,05; r:0,183-p<0,05). Sağ ve sol KIMK ve EYD ile yıllık içilen sigara miktarı arasında pozitif yönlü zayıf korelasyon saptanmıştır (sırasıyla; r: 0,230- p<0,01; r: 0,325 - p<0,01; r: 0,220 - p<0,01). Sağ KIMK, sol KIMK ve EYD ile hastayaşı arasında pozitif yönlü zayıf korelasyon saptanmıştır (sırasıyla; r: 0,381- p<0,01; r: 0,454 - p<0,01; r: 0,210 - p<0,01).

Tablo 10 : Sağ ve sol KIMK, EYD, VKİ, bel kalça oranı, HbA1c, proteinüri, sigara kullanımı ve yaş arasındaki korelasyon değerleri

	Sağ KIMK	Sol KIMK	EYD	VKİ	Proteinüri	Sigara paket/yıl	Yaş
	Korelasyon katsayısı	Korelasyon katsayısı	Korelasyon katsayısı	Korelasyon katsayısı	Korelasyon katsayısı	Korelasyon katsayısı	Korelasyon katsayısı
Sağ KIMK	---				0,198*	0,230**	0,381**
Sol KIMK	0,763**	---			0,183*	0,325**	0,454**
EYD	0,310**	0,333**	---		0,109	0,220**	0,210**
VKİ	0,164*	0,101	0,163*	---	---	---	---
Bel/Kalça Oranı	0,368**	0,374**	0,383**	0,294**	---	---	---
HbA1C	-0,021	-0,131	-0,052	---	---	---	---

* < 0,05 ** < 0,01

5-TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada proteinürisi olan ve olmayan tip 2 DM tanılı hastalar ile kontrol grubunda serum adropin düzeyini ayrıca endotel disfonksiyonu ve aterosklerozun erken bir belirteci olan KIMK ve EYD'yi karşılaştırdık. Diyabetli hastalarda kontrol grubuna göre KIMK ve EYD ölçümleri daha yüksek olduğu tespit edildi ve diyabetli hastaların adropin düzeyi daha düşük bulundu. Ayrıca proteinüri düzeyi ile serum adropin düzeyi arasında negatif yönlü korelasyon tespit edildi.

Diyabetik hastalarda endotel disfonksiyonu mikroanjiopati ve aterosklerozla ilişkilidir (77). İnsülin direnci ve endotel disfonksiyonu tip 2 DM'li hastalarda aşikar hiperglisemi oluşmadan önce meydana gelmektedir. Bu nedenle insülin direnci ya da diyabetik olan hastalarda ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıkları belirlemek için endotel disfonksiyonunun erken gösterilmesi önemlidir. Diyabetik hastalarda mikroanjiopati ve endotel disfonksiyonu sonucu olan proteinüri, gelecekteki kardiyovasküler hastalıkları gösteren aterosklerotik risk faktörüdür.

Çalışmamızın sonucuna göre endotel disfonksiyonu ile yakından ilişkili olan diyabetli hastalarda serum adropin düzeyinin düşük tespit edilmesi diyabetli hastalarda adropinin endotel disfonksiyonunun yeni bir biyokimyasal göstergesi olduğunu düşündürmektedir.

Literatürde, Tip 2 diyabetli hastalarda endotel disfonksiyonu ile serum adropin düzeylerini araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Topuz ve arkadaşlarının yaptığı klinik çalışmada; tip 2 DM'li hastalarda endotel disfonksiyonu flow-mediated dilatation (FMD) bakılarak değerlendirilmiş. Endotel disfonksiyonu olan grupta serum adropin düzeyi daha düşük tespit edilmiş ve adropinin endotel disfonksiyonunu gösteren yeni bir belirteç olabileceği belirtilmiştir (76).

Lovren ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, adropinle muamele edilmiş endotel hücrelerinin proliferasyon ve migrasyonunun daha fazla, geçirgenlik ve TNF alfa ilişkili apoptozun daha az olduğunu ortaya koymuşlardır. Ayrıca bu çalışmada adropinin endotel koruyucu etkiye sahip olduğu savunulmuştur. Adropinin doğrudan eNOS ekspresyonunu upregüle ettiğini ve bu mekanizma aracılığıyla endotel hücrelerinin işlevini düzenleyici etkisi olduğunu belirtmişlerdir (70). Bizim çalışmamızda proteinüri miktarı ile serum adropin düzeyi arasında negatif yönlü

korelasyon tespit edilmiştir. Proteinüri ile serum adropin düzeyinin ters ilişkisi adropinin endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğunu destekleyebilir.

Çalışmamızda serum adropin düzeyi ile KIMK ve EYD arasındaki ilişki incelediğinde; KIMK ile istatistiksel anlamlı ilişki bulunmazken, EYD ile negatif yönlü korelasyon olduğu görülmüştür. Wu ve arkadaşlarının yaptığı koroner arter hastalığı şüphesi olan tip 2 diyabetik ve nondiyabetik hastalarda yapılan çalışmada, anjiyografik olarak daha şiddetli ateroskerozu olan tip 2 diyabetlilerde, anjiyografik olarak daha az şiddetli ateroskerozu olan nondiyabetik hastalara göre serum adropin düzeyinin daha düşük olması adropini aterosklerozun yeni bir biyokimyasal belirteci olarak düşündürmektedir (75). Bizim çalışmamızda da ateroskleroz belirteci olarak kabul edilen EYD ile serum adropin düzeyinin negatif korelasyonu, adropinin ateroskleroz belirteci olabileceğini desteklemektedir ($r:-0,178-p<0,05$). Çalışmamızın bir diğer sonucuna göre, serum adropin düzeyi ile KIMK ölçümleri arasında korelasyon saptanamamıştır ($p>0,05$). Bununla ilgili daha geniş hasta gruplarının oluşturduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatürdeki bu konu ile ilgili diğer bir çalışma ise; Yu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır. Bu çalışmada akut miyokard infarküsü (MI) ve stabil iskemik kalp hastalarında adropin düzeyi incelenmiş ve sonucunda stabil iskemik kalp hastalarında kontrol grubuna göre, akut MI geçiren hastalarda stabil iskemik kalp hastalarına göre serum adropin düzeyi daha düşük tespit edilmiştir. Bu sonuca göre adropinin koroner arter hastalığı ve akut MI başlamasını öngören bir belirteç olabileceği ileri sürülmüştür (78). Bizim çalışmamızda da adropinin ateroskleroz erken belirteci olan EYD ile negatif korelasyonu serum adropin düzeyinin ateroskleroz ve kardiyak hastalıkların patogeneziyle de ilişkili olabileceğini desteklemektedir.

Çelik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gebelik yaşları aynı olan gestasyonel diabetes mellitus (GDM) tanılı gebe hastalar ile sağlıklı gebelerin serum ve kordon kanındaki adropin düzeyleri karşılaştırılmış ve GDM tanılı hastalarda adropin düzeyi daha düşük bulunmuştur (68). Bu sonucu göre adropinin GDM patogenezinin sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür. Bizim çalışmamızda da diyabetik hastalarda adropin düzeyi kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur.

Topuz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, adropin düzeyi ile VKİ arasında korelasyon bulunmazken bizim çalışmamızda adropin düzeyi ile VKİ ve bel/kalça oranı arasında negatif yönlü zayıf korelasyon saptanmıştır (sırasıyla $r:-0,215-p<0,01$; $r:-0,217-p<0,01$). Butler ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada obezite ve yaşlanmanın düşük adropin düzeyi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da akut MI hastalarında adropin düzeyi ile trigliserid ve VKİ arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da obezite ile negatif korelasyon saptanırken, yaş ve lipit düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Vicenzini ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, KIMK ile yaş arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (79). Bizim çalışmamızda da literatür sonuçlarını destekleyen, hasta yaşı ile KIMK arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (sağ KIMK: $r:0,381-p<0,01$, sol KIMK: $r:0,454-p<0,01$).

Yokoyama ve arkadaşlarının tip 2 diyabetlilerde mikroalbuminürisi olan ve normoalbuminürik hastaları karşılaştırdığı bir çalışmada, mikroalbuminürisi olan gruptaki hastaların KIMK ölçümlerini normoalbuminürik hastalara göre daha yüksek saptamışlardır. Aynı zamanda bu çalışmada KIMK ile hasta yaşı, diyabet süresi, bel çevresi, VKİ, kan basıncı ve hiperlipidemi arasında ilişki saptanmıştır. Tüm bu parametrelerin KIMK değerini arttırdığı gösterilmiştir (80). Bizim çalışmamızda da proteinüri düzeyi, hasta yaşı, trigliserid düzeyi, sigara kullanımı ve bel/kalça oranı ile sağ ve sol KIMK ölçümleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. DM yılı ve VKİ ile sadece sağ KIMK arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. KIMK ölçümleri ile HDL-kolesterol arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Vasküler disfonksiyon ve aterosklerozla ilişkili olan bu parametreler KIMK ölçümünün ateroskleroz belirteci olduğunu bir kez daha desteklemektedir.

Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tip 2 diyabetik ve nondiyabetik hastalar arasında EYD ölçümleri yapılmış ve diyabetik hastalarda EYD daha yüksek tespit edilmiştir. Aynı zamanda bu çalışmada EYD ile VKİ, bel çevresi, total kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid düzeyleri arasında ilişki tespit edilmiştir (81). Bizim çalışmamızda da diyabetik hastalarda EYD kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. EYD ile trigliserid ile pozitif korelasyon, HDL-kolesterol ile negatif korelasyon tespit edilmiştir. EYD ile obezite, trigliserid ve HDL kolesterol

arasındaki bu ilişki literatürdeki çeşitli çalışmalarla uyumlu olarak metabolik sendromda EYD ölçümlerinin arttığını göstermektedir. Çalışmamızda aynı zamanda EYD ile sigara kullanımı ve hasta yaşı arasında da pozitif korelasyon saptanmıştır.

Sonuç olarak literatürde adropinin endotel disfonksiyonunun yeni bir biyokimyasal belirteç olduğunu destekleyen çalışmalar vardır. Çeşitli hasta gruplarında adropinle ilgili çalışmalar olmasına rağmen diyabetik hastalarda yapılan çalışmalar çok azdır. Endotel disfonksiyonunun ve aterosklerozun diyabetik hastalarda özellikle kardiyak ve renal komplikasyonlar klinik olarak gelişmeden önce bu parametrelerle erken tespiti mümkün hale gelebilir ve erken tedavi şansı doğabilir.

Dolaşımdaki adropin miktarı diyetteki yağ içeriğinde artışla orantılı olarak yükselir. Yağ içeriği yüksek, karbonhidrat içeriği düşük diyetle beslenen farelerde adropin düzeyi yüksek, yağ içeriği düşük, karbonhidrat içeriği yüksek diyetle beslenen farelerde ise adropin düzeyi düşük bulunmuştur (10). Bizim çalışmamızda hastalarda 8 saatlik açlık sonrası serum adropin düzeyi çalışılmıştır. Hastaların tetkik öncesi nasıl beslendikleri bilinmemektedir. Bu nedenle adropin düzeyinde diyetle ilişkili değişiklikler olabilir. Ayrıca çalışmamızda hasta sayısının az olması, ortalama proteinüri düzeyinin 500 mg/gün değerinin altında olması veya hastaların diyabet yaş ortalamasının düşük olmasıyla ilişkili olabilir. Bu konuda literatürde yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Daha fazla hasta sayısının olduğu, diyabetik yaşı ileri veya daha yüksek proteinüri değerlerinde çalışıldığında farklı sonuçlar elde edilebilir. Bununla ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

6-ÖZET

Diyabetik Nefropatili Hastalarda Adropin Düzeyi ve Epikardiyal Yağ Ölçümü ile Proteinüri Arasındaki İlişki

Giriş-Amaç: Tip 2 diyabetli hastaların yüksek mortalite ve morbiditeye sahip olmasının temel nedeni ateroskleroz ve vasküler disfonksiyondur. Adropin, enerji hemostazı, insülin cevabı ve endotel disfonksiyonu ile yakından ilişkisi olduğu düşünülen son yıllarda keşfedilmiş yeni bir proteindir. Diyabetik nefropatiye bağlı oluşan proteinüri endotel disfonksiyonu ile ilişkili olup, çalışmamızda proteinürisi olan ve olmayan diyabetik hastalarla sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunun serum adropin düzeyi ile endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz belirtici olan karotis intima-media kalınlığı (KIMK) ve epikardiyal yağ dokusu (EYD) kalınlığı arasındaki ilişkiyi göstermeyi amaçladık.

Materyal-Metod: Çalışmaya 2014-2015 yılları arasında iç hastalıkları polikliniğine başvuran rutin takip ve tedavileri yapılan tip 2 DM tanılı hastalar ve herhangi bir kronik hastalığı olmayan sağlıklı kontroller dahil edildi. Tip 2 DM'li hastalar proteinürisi olan ve olmayanlar olarak iki ayrı gruba ayrıldı. Kontrol grubu da dahil olmak üzere her grup 50 kişiden oluşmaktaydı. 18-70 yaş arasında olan hastalardan aktif enfeksiyonu olanlar, malignite öyküsü, renal hastalık öyküsü ve aterosklerotik vasküler hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların sabah açlık serum adropin düzeyleri ve diğer biyokimyasal parametreleri bakıldı. Bilateral KIMK ve EYD ölçümleri aynı kardiyolog tarafından yapıldı.

Bulgular: Diyabetli hastalarda proteinürisi olan ve olmayan gruplar arasında serum adropin düzeyi, KIMK ve EYD ölçümleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Kontrol grubu ile diyabetik hastalar arasında ise adropin düzeyi diyabetik hastalarda düşük, KIMK ve EYD ölçümleri ise yüksek bulunmuştur. Proteinüri ile adropin arasında ise negatif yönlü korelasyon elde edilmiştir.

Sonuç: Diyabetli hastalarda serum adropin düzeyinin kontrol grubuna göre düşük olması ve EYD ile KIMK ölçümlerinin ise yüksek olması bu hastalarda adropin düzeyinin endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Proteinürisi

olan ve olmayan hastalarda adropinin istatistiksel olarak anlamlı çıkmaması diyabet yaşlarının ve proteinüri düzeylerinin düşük olması ile ilişkili olabilir. Sonuç olarak adropin düzeyi diyabetli hastalarda endotel disfonksiyonunu gösteren bir belirteç olabilir.

Anahtar Kelimeler: Adropin, diabetes mellitus, endotel disfonksiyonu, proteinüri

7-ABSTRACT

The relationship between the level of proteinuria and adropin, epicardial adipose tissue in patient with diabetic nephropathy

Background & Aims: Atherosclerosis and vascular dysfunction are the main cause of high mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes mellitus. Adropin is a new protein discovered in recent years suggested to have relationship with energy homeostasis, insulin response and endothelial dysfunction. Diabetic nephropathy induced proteinuria is associated with endothelial dysfunction. In our study we aimed to show the relationship between adropin levels and carotid intima-media thickness (CIMT) and epicardial adipose tissue (EAT) thickness which are the markers of endothelial dysfunction and atherosclerosis in diabetic patients with and without proteinuria and control group of healthy individuals.

Material-Methods: The patients diagnosed with type 2 diabetes mellitus for routine follow-up after treatment and admitted to the internal medicine clinic between the years 2014-2015 and healthy controls without any chronic disease were included to study. Type 2 diabetic patients were divided into two separate groups with and without proteinuria. Each group consisted of 50 people, including the control group. The patients between 18-70 years old with active infection and history of malignancy, renal disease and atherosclerotic vascular disease were excluded from the study. Morning fasting serum adropin levels and other biochemical parameters were viewed. Bilateral CIMT and EAT measurements were performed by the same cardiologist.

Results: There is no statistically significant difference between type 2 diabetic patients with and without proteinuria in serum adropin level, CIMT and EAT measurements. Serum adropin level, EAT and CIMT measurements were high in type 2 diabetic patients compared with the control group. Negative correlation was obtained between proteinuria and adropin.

Conclusion: Serum adropin level in patients with type 2 diabetes is lower and the measurement of the CIMT and EAT is higher than the control group, suggests that adropin level is associated with endothelial dysfunction in these patients. Non-statistically significant adropin is in patients with and without proteinuria may be associated with low level of proteinuria and age of diabetes mellitus. Consequently adropin levels may be a marker early endothelial dysfunction in patients with diabetes.

Keywords: Adropin, diabetes mellitus, endothelial dysfunction, proteinuria

8-KAYNAKLAR

1. İlhan SATMAN et al, the TURDEP group, Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics Turkey Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP), *Diabetes Care*, 25, 1551–1556, 2002.
2. İlhan SATMAN Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması II (TURDEP II) ön sonuçları, 33. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi, 12-16 Ekim 2011.
3. Yumuk V. Joslin's Diabetes Mellitus Türkçe çevirisi, 14. Baskı. İstanbul Medikal yayıncılık , 2008.
4. Boden G. Pathogenesis of type 2 diabetes: İnsülin resistance. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 801-815.
5. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Arch Intern Med*. 1997 Jul 14;157(13):1413-8.
6. Yılmaz MI, Sağlam M, Qureshi AR, Carrero JJ, Çağlar K, Eyileten T, et al. Endothelial dysfunction in type-2 diabetics with early diabetic nephropathy is associated with low circulating adiponectin. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(5): 1621-7.
7. Willey KA, Kidd JF, Harris JP, Xu ZR, Yue DK. Albuminuria is an independent predictor of carotid intima-media thickness and atherosclerosis in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1995; 18(11): 1502-3.
8. Iacobellis G, Leonetti F. Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6300-2.
9. Kumar KG, Trevaskis JL, Lam DD, et al. Identification of adropin as a secreted factor linking dietary macronutrient intake with energy homeostasis and lipid metabolism. *Cell Metab* 2008;8:468–481.
10. Ganesh Kumar K, Zhang J, Gao S, Rossi J, McGuinness OP, Halem HH, et al. Adropin deficiency is associated with increased adiposity and insulin resistance. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20:1394–402.

11. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, et al: Diabetes and Cardiovascular Disease. A Statement for Health Professionals from The American Heart Association. *Circulation* 1999; 100:1134-46.
12. Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Other Categories of Glucose Intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes*. 1979 Dec;28(12):1039-57.
13. Report of Expert Committee on the Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997;20:1460-1467.
14. The Expert Committee on The Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2000; 23 Suppl.1:S4.
15. 2013 TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu
16. Lakso M. Epidemiology and diagnosis of type 2 diabetes. In: Golstein BJ, Müller-Wieland D, eds. *Textbook of Type 2 Diabetes*. New York: Martin Dunitz Taylor&Francis Group ; 2003.P. 1-12
17. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030, diabetes research and clinical practice 94 (2011) 311-321.
18. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams Textbook of Endocrinology*, 12th Edition. Philadelphia: Elsevier – Saunders; 2011
19. Başçıl Tütüncü N. *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology Türkçe çevirisi*, 9. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2013.
20. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*; 2001. 13;414(6865):799-806.
21. Jaramillo PL, Arbeláez DG, López JL, López CL, Ortega JM, et al. The role of leptin/adiponectin ratio in metabolic syndrome and diabetes. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, 2014.18,1,37-45.
22. Janani C, Ranjitha Kumari BD. PPAR gamma gene-A review. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2015. 9,1,46-50

23. Gloyn AL, Mc Carthy MI. The genetics of type 2 diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001; 15:293-308
24. Beck-Nielsen H, Vaag A, Poulsen P, Gaster M. Metabolic and genetic influence on glucose metabolism in type 2 diabetic subjects-experiences from relatives and twin studies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003; 17:445-67.
25. Usitupa MIJ, Niskanen LK, Sitonen O, Voutilainen E, Pyörala K. Ten year cardiovascular mortality in relation to risk factors and abnormalities in lipoprotein composition in type 2 Diabetic and non-Diabetic subjects. *Diyabetologia* 11:1175-1184, 1993
26. Biberoglu, İliçin, Ünal, Suleymanlar, İç Hastalıkları: Diyabetin Komplikasyonları 2003, s.2321-2323
27. Abbot RD, Brand FN, et al: Epidemiology of some peripheral arterial findings in diabetic men and women: Experiences from the Framingham study, *AJM* 1990; 88,376–381.
28. Centers for Disease Control and Prevention, National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States, Atlanta, Ga, USA, 2011.
29. Moreno PR, Murcia AM, Palacios IM. Coronary composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from with diabetes mellitus. *Circulation* 2000;102: 2180-2184.
30. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in adults. Executive Summary of The Third Report of The Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 2001;285: 2486-2497.
31. Matheus AS, Tannus LR, Cobas RA, Palma CC, Negrato CA, Gomes MB. 'Impact of Diabetes on Cardiovascular Disease: An Update.' Hindawi Publishing Corporation International Journal of Hypertension Volume 2013,15 pages
32. Fong DS, Aiello L, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, Ferris FL 3rd, Klein R; American Diabetes Association. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2003 Jan;26 Suppl 1:S99-S102.

33. Terzi M, Cengiz N, Onar MK. Diyabetik Nöropati. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp dergisi, 2004 Ocak-Mart;21(1): 39–49.
34. Timothy C. Evans and Peter Capell. Diabetic Nephropathy. Clinical Diabetes Vol. 18 No. 1 Winter 2000
35. Kurt M, Atmaca A, Gürlek A. Diyabetik nefropati. Hacettepe Tıp Dergisi 2004; 35:12-17
36. Foggensteiner L, Mulroy S, Firth J. Management of Diabetic Nephropathy. Journal of the Royal Society of Medicine 2001; 94:210-217
37. Kutlu Ç. Diyabetik nefropatisi olan hastalarda proteinüri seviyeleri ile karotis intima media kalınlıkları arasındaki ilişkinin incelenmesi. Uzmanlık tezi. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi. İstanbul. 2007
38. Parchwani DN, Upadhyah A. Diabetic Nephropathy: Progression and Pathophysiology. International Journal of Medical Science and Public Health 2012;Vol 1,Issue 2.
39. The DCCT Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. Kidney Int. 1995;47:1702-1720.
40. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or 57nsülin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837-853.
41. Ayodele OE, Alebiosu CO, Salako BL. Diabetic Nephropathy A Review of the Natural History, Burden, Risk Factors and Treatment. J Natl Med Assoc. 2004 Nov;96(11):1445-54.
42. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. The effect of lipid reduction on renal disease progression. A meta-analysis. Kidney Int. 2001;59:260-269.
43. Eriksson L, Nyström T. Antidiabetic Agents and Endothelial Dysfunction – Beyond Glucose Control. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2015 Jul;117(1):15-25.
44. Lim SC Caballero AE, Smakowski P et al. Soluble intercellular adhesion molecule, vascular cell adhesion molecule, and impaired microvascular reactivity are early markers of vasculopathy in type 2 diabetic individuals without microalbuminuria. Diabetes Care 1999;22:1865-70.

45. Hadi HA, Suwaidi JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3(6):853-76.
46. Hallwell B, Zhao K, Whiteman M. Nitric oxide and peroxynitrite. The ugly the uglier and the not so good: A personal view of recent controversies. *Free Radic. Res.* 1999;31:651-669
47. Tomai F, Crea F, Gaspardone A et al. Unstable angina and elevated C-reactive protein levels predict enhanced vasoreactivity of the culprit lesion. *Circulation* 2001;104:1471-6.
48. Sibal L, Agarwal SC, Home PD. Carotid intima-media thickness as a surrogate marker of cardiovascular disease in diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2011 Jan 19;4:23-34.
49. Mykkanen L, Zaccaro D, O'Leary D, Howard G, Robbins D, Haffner S: Microalbuminuria and carotid artery intima-media thickness in nondiabetic and NIDDM subjects: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Stroke* 28:1710–1716, 1997.
50. Matsagoura M, Andreadis E, Diamantopoulos EJ, Vassilopoulos C, Tentolouris N, Katsilambros N. Carotid Intima-Media Thickness in Patients With Type 2 Diabetes: The significance of microalbuminuria and different risk factors for atherosclerosis. *Diabetes Care.* 2003 Oct;26(10):2966.
51. Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2:536-43.
52. Marchington JM, Pond CM. Site-specific properties of pericardial and epicardial adipose tissue: the effects of short-term and high-fat short-term on lipogenesis and the incorporation of fatty acids in vitro. *Int J Obes* 1990;14:1013-22.
53. Iacobellis G, Barbaro G. The double role of epicardial adipose tissue as proand anti-inflammatory organ. *Horm Metab Res* 2008; 40(7): 442-5.
54. Noyes AM, Dua K, Devadoss R, Chhabra L. Cardiac adipose tissue and its relationship to diabetes mellitus and cardiovascular disease. *World J Diabetes.* 2014 Dec 15;5(6):868-76

55. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation* 2003;108:2460-6.
56. Iacobellis G, Pistilli D, Gucciardo M, Leonetti F, Miraldi F, Brancaccio G, et al. Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with coronary artery disease. *Cytokine* 2005; 29:251-5.
57. Iacobellis G, di Gioia CR, Cotesta D, Petramala L, Travaglini C, De Santis V, et al. Epicardial adipose tissue adiponectin expression is related to intracoronary adiponectin levels. *Horm Metab Res* 2009;41:227-31.
58. Silaghi A, Achard V, Paulmyer-Lacroix O, Scridon T, Tassistro V, Duncea I, et al. Expression of adrenomedullin in human epicardial adipose tissue: role of coronary status. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;293:E1443-50.
59. Iacobellis G, Gioia CR, Di Vito M, Petramala L, Cotesta D, De Santis V et al. Epicardial adipose tissue and intracoronary adrenomedullin levels in coronary artery disease. *Horm Metab Research* 2009; 41(12): 855-60.
60. Iacobellis G, Willens HJ, Barbaro G, Sharma AM. Threshold values of high risk echocardiographic epicardial fat thickness. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16(4): 887-92.
61. Iacobellis G, Ribando MC, Assal F, et al . Epicardial adipose tissue is related to antropometric nd clinical parameters of metabolic syndrome : a new indicator of cardiovascular risk . *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5163-8
62. Malavazos AE, Ermetici F, Coman C, et al: Influence of epicardial adipose tissue and adipocytokine levels on cardiac abnormalities in visceral obesity. *Int J Cardiol*, 121(1):132-134, 2007.
63. Eroglu S, Sade LE, Yildirim A, et al: Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 19(3):211-217, 2009.
64. Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: a review. *Am Heart J*, 153(6):907-17, 2007.
65. Iacobellis G, Leonetti F. Epicardial Adipose Tissue and Insulin Resistance in Obese Subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Nov;90(11):6300-2.

66. Aydin H, Toprak A, Deyneli O, et al: Epicardial fat tissue thickness correlates with endothelial dysfunction and other cardiovascular risk factors in patients with metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*, 8(3):229-234, 2010
67. Aydin S. Three new players in energy regulation: Preptin, adropin and irisin. *Peptides*. 2014 Jun;56:94-110.
68. Celik E, Yilmaz E, Celik O, Ulas M, Turkcuoglu I, Karaer A, et al. Maternal and fetal adropin levels in gestational diabetes mellitus. *J Perinat Med* 2013;41:375–80.
69. Butler AA, Tam CS, Stanhope KL, Wolfe BM, Ali MR, O’Keeffe M, et al. Low circulating adropin concentrations with obesity and aging correlate with risk factors for metabolic disease and increase after gastric bypass surgery in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3783–91.
70. Lovren F, Pan Y, Quan A, Singh KK, Shukla PC, Gupta M, et al. Adropin is a novel regulator of endothelial function. *Circulation* 2010;122:S185–92.
71. Aydin S, Kuloglu T, Aydin S, Eren MN, Yilmaz M, Kalayci M, et al. Expression of adropin in rat brain, cerebellum, kidneys, heart, liver, and pancreas in streptozotocin-induced diabetes. *Mol Cell Biochem* 2013;380:73–81.
72. Lian W, Gu X, Qin Y, Zheng X. Elevated plasma levels of adropin in heart failure patients. *Intern Med* 2011;50:1523–7.
73. Celik E, Yilmaz E, Celik O, Ulas M, Turkcuoglu I, Karaer A, et al. Maternal and fetal adropin levels in gestational diabetes mellitus. *J Perinat Med* 2013;41:375–80.
74. St-Onge MP, Shechter A, Shlisky J, Tam CS, Gao S, Ravussin E, et al. Fasting plasma adropin concentrations correlate with fat consumption in human females. *Obesity (Silver Spring)* 2014, <http://dx.doi.org/10.1002/oby.20631> [in press].
75. Wu L, Fang J, Chen L, Zhao Z, Luo Y, Lin C, et al. Low serum adropin is associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetic and non-diabetic patients. *Clin Chem Lab Med* 2013;9:1–8.
76. Topuz M, Celik A, Aslantas T, Demir AK, Aydin S, Aydin S. Plasma adropin levels predict endothelial dysfunction like flow-mediated dilatation in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Investig Med* 2013;61:1161–4.

77. Cosentino F, Luscher TF. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *J Cardiovasc Pharmacol* 32[Suppl 3]:S54–S61.1998.
78. Yu H, Zhao P, Wu M, Liu J, Yin W. Serum adiponin levels are decreased in patients with acute myocardial Q2 infraction. *Regul Pept* 2014.
79. Vicenzini E, Ricciardi MC, Puccinelli F et al. Common carotid artery intima media thickness determinants in a population study. *J Ultrasound Med* 2007;26:427-32.
80. Yokoyama H, Aoki T, Imahori M, Kuramitsu M. Subclinical atherosclerosis is increased in type 2 diabetic patients with microalbuminuria evaluated by intima-media thickness and pulse wave velocity. *Kidney Int* 2004;66:448-54.
81. Wang CP, Hsu HL, Hung WC, et al. Increased epicardial adipose tissue (EAT) volume in type 2 diabetes mellitus and association with metabolic syndrome and severity of coronary atherosclerosis. *Clinical Endocrinology*, vol. 70, no. 6, pp. 876–882, 2009.