



**T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI A.B.D.**

**ORAL GLUKOZ TOLERANS TESTİ YAPILAN HASTALARDA
GLUKOZ YÜKLEMENİN ENDOTEL FONKSİYONU ÜZERİNE
ETKİLERİ**

**Dr. Ömer Faruk AKGÜL
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd.Doç. Dr. Ayten OĞUZ**

Kahramanmaraş 2015



T.C.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI A.B.D.

**ORAL GLUKOZ TOLERANS TESTİ YAPILAN HASTALARDA
GLUKOZ YÜKLEMENİN ENDOTEL FONKSİYONU ÜZERİNE
ETKİLERİ**

Dr. Ömer Faruk AKGÜL
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Yrd.Doç. Dr. Ayten OĞUZ

Kahramanmaraş 2015

TEŞEKKÜR

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki eğitimim süresince; baba şevkati, engin tecrübesi, sınırsız sevgi, hoşgörü ve adalet anlayışıyla; ben de dahil tüm asistan arkadaşlarımda büyük emeği olan sayın hocam Prof. Dr. Bülent Kantarçeken'e,

Kendisiyle asistanlık hayatımın ilerleyen zamanlarında tanıştığım, pozitifliği ve güler yüzüyle, tez sürecimde hep destek ve yardımlarını gördüğüm saygıdeğer hocam sayın Yrd. Doç. Dr. Ayten Oğuz'a

Asistanlık hayatım boyunca, her zaman desteğini hissettiğim, eğitimci kimliğinin yanında; sıkıntılarımı paylaşabildiğim bir arkadaş olan, servis koridorunda ziyaret sonrası sağ köşeyi bana ayıran, siz istemeseniz de size endokrinolojiyi öğreten, sevgili hocam sayın Doç. Dr. Kamile Gül'e,

Asistanlık sürem başından sonuna kadar büyük bir sabır, hoşgörü ve anlayışla hep desteğini gördüğüm sayın hocam Prof. Dr. Ali Çetinkaya'ya,

Eğitimimde katkıları olan sayın hocalarım; Prof. Dr. Mehmet Sayarlıoğlu'na, Prof. Dr. Hayriye Sayarlıoğlu'na, Prof. Dr. Ekrem Doğan'a, Yrd. Doç. Dr. Ozan Balakan'a, Yrd. Doç. Dr. Orçun Altunören'e, Yrd. Doç. Dr. Gözde Yıldırım Çetin'e, Yrd. Doç. Dr. Fatih Öçal'a, Yrd. Doç. Dr. Özkan Güngör'e, Yrd. Doç. Dr. Kadir Gişi'ye, Yrd. Doç. Dr. Murat Şahin'e, Yrd. Doç. Dr. Dilek Tüzün'e, Uzm. Dr. Murat İspiroğlu'na ve Uzm. Dr. Yasemin C. Yavuz'a,

Rotasyon sürecimde, engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Kardiyoloji, Göğüs Hastalıkları ve Enfeksiyon hastalıkları öğretim üyesi hocalarıma, ayrıca bu araştırmanın yapılmasında büyük emeği geçen Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın hocam Doç. Dr. Ahmet Çelik'e,

Asistanlık dönemim boyunca aynı ortamı paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz, polikliniğimiz ve yoğun bakım hemşire, sekreter ve personeline teşekkür ederim.

Sadece bu dönemde değil tüm hayatım boyunca, sevgi ve desteklerini benden esirgemeyen; başta babam, annem, kardeşlerim ve değerli eşim Ferda Akgül'e ve biricik oğlum Kemal Kaan Akgül olmak üzere canım aileme, sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ömer Faruk Akgül

**ORAL GLUKOZ TOLERANS TESTİ YAPILAN HASTALARDA GLUKOZ
YÜKLEMENİN ENDOTEL FONKSİYONU ÜZERİNE ETKİLERİ**

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Ömer Faruk AKGÜL

T. C. KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Eylül 2015

ÖZET

Amaç: Postprandial “hiperglisemik pik” hem endotelial fonksiyonları etkiler hem de oksidatif strese neden olarak ateroskleroz gelişimine neden olur. Bu çalışmanın amacı oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasındaki glukoz ve insülin seviyelerindeki değişikliklerin endotel fonksiyonları üzerine etkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya OGTT yapılması planlanan 38 kadın (yaş, 36.55±10.40), 33 erkek (yaş, 35.39±8.68) toplam 71 prediyabet ve diyabeti olmayan hasta alındı. Çalışmaya alınan bütün bireylerin nabız, kan basıncı, bel çevresi, boy ve kilo ölçümleri yapıldı. Her bir bireyin OGTT öncesi, açlık plazma glukozu (APG), sodyum, potasyum, kalsiyum, total kolesterol, trigliserid (TG), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), hemoglobin A1c (HbA1c), tiroid stimüle edici hormon (TSH), serbest tiroksin (fT4), prolaktin, kortizol, homosistein, folik asit ve vitamin B12 seviyeleri ve karotis intima media kalınlığı (KIMK) ölçüldü. Ayrıca tüm bireylerden OGTT sırasında açlık (OGTT₀), 1. saat (OGTT₁), ve 2. saat (OGTT₂)’de alınan kan örneklerinde sodyum, potasyum, nitrik oksid (NO), nitrotirozin (NT) ve high sensitif C- reaktif protein (hs-CRP) seviyeleri ölçüldü.

Bulgular: Katılımcıların ortalama VKİ 25.1±2.9 kg/m², sistolik kan basıncı 122.2±13.2 mmHg, diastolik kan basıncı 74.1±8.9 mmHg ve KIMK 0.06±0.01 cm idi. Ayrıca ortalama açlık plazma glukozu (APG) 80.9±11.2 mg/dl, LDL- kolesterol 118.4±37.2 mg/dl, HDL-kolesterol 44.6±10.8 mg/dl, TG 124.6±73.1 mg/dl, HbA1c %5.3±0.6, homosistein 14.4±7.8 Umol/L, prolaktin 9.9±7.2 ng/mL ve insülin seviyeleri

11.4±7.8 µUI/MI saptandı. OGTT₁ ve OGTT₂'deki glukoz, insülin, NT ve hs-CRP, OGTT₀'a göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekken (sırasıyla, p<0.001, p<0.001, p<0.001 ve p=0.001), NO seviyeleri ise anlamlı derecede daha düşüktü (p<0.001). OGTT₁'deki glukoz ve NO arasında anlamlı negatif korelasyon (r=-0.28, p=0.015), NT ve hs-CRP arasında ise anlamlı pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla; r=0.34, p=0.003; r=0.31, p=0.007). OGTT₂'deki glukoz ve hs-CRP arasında da anlamlı pozitif korelasyon saptandı (r=0.26, p=0.025). OGTT₁ ve OGTT₂'deki insülin seviyeleri ile NO, NT ve hs-CRP arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (p>0.05).

Sonuç: Bu bulgular sağlıklı bireylerde oral glukoz yükleme sırasında oluşan glisemik değişikliklerin NO, NT ve hs-CRP seviyelerini etkileyerek endotel disfonksiyonuna neden olabileceğini gösterdi.

Anahtar kelimeler: Oral glukoz tolerans testi, endotel disfonksiyon, nitrik oksit, nitrotirozin, high sensitif C-reaktif protein

Sayfa Adedi : 62

Danışman : Yrd. Doç. Dr. Ayten OĞUZ

**THE EFFECT OF GLUCOSE LOADING ON ENDOTEL FUNCTION AMONG
PATIENTS THAT PERFORMED ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST**

(Specialization Thesis)

MD Ömer Faruk AKGÜL

KAHRAMANMARAS SÜTÇÜ İMAM UNIVERSITY

FACULTY OF MEDICINE

September-2015

SUMMARY

Aim: Postprandial hyperglycemic peak affects both endothelial functions and may cause oxidative stress and leads atherosclerosis. The aim of this study is to evaluate the effect of glucose and insulin changes during oral glucose tolerance test (OGTT) on endothelial functions.

Material and Method: Thirty eight female (age 36.55 ± 10.40) and 33 male (age 35.39 ± 8.68) total 71 patients that OGTT indicated involved to the study. Prediabetes and diabetes patients ruled out. Pulse, blood pressure, waist circumference, weight and height were measured in all patients. Before OGTT fasting plasma glucose (FPG), sodium, potassium, calcium, total cholesterol, triglyceride, low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL), hemoglobin A1C (HbA1c), thyroid stimulating hormone (TSH), free thyroxin (fT4), prolactin, cortisol, homocysteine, folic acid, vitamin B12 levels and carotid intima media thickness were measured in all patients. During OGTT, sodium potassium, nitric oxide (NO), nitrotyrosine (NT) and high sensitive C-reactive protein (hs-CRP) were measured at fasting (OGTT₀), 1st hour (OGTT₁) and 2nd hour (OGTT₂).

Findings: Mean body mass index (BMI), systolic blood pressure, diastolic blood pressure and carotid intima media thickness of the participants were 25.1 ± 2.9 kg/m², 122.2 ± 13.2 mmHg, 74.1 ± 8.9 mmHg and 0.06 ± 0.01 cm, respectively. Mean FPG, LDL cholesterol, HDL cholesterol, Triglyceride, HbA1c, homocysteine, prolactin and insulin

levels were 80.9±11.2 mg/dl, 118.4±37.2 mg/dl, 44.6±10.8 mg/dl, 124.6±73.1 mg/dl, %5.3±0.6, 14.4±7.8 Umol/L, 9.9±7.2 ng/mL and 11.4±7.8 µUI/MI, respectively. Glucose, insulin, NT and hs-CRP levels were statistically higher (p<0.001, p<0.001, p<0.001 ve p=0.001 respectively) but potassium ve NO levels were statistically lower (p<0.001) during OGTT₁ and OGTT₂.

There was a negative correlation between glucose and NO (r=-0.28, p=0.015) and a positive correlation between NT and hs-CRP at OGTT₁ (r=0.34, p=0.003; r=0.31, p=0.007 respectively). There was a positive correlation between glucose and between glucose and hs-CRP at OGTT₂ (r=0.26, p=0.025). There was not any correlation between NO, NT and hs-CRP at OGTT₁ and OGTT₂ (p>0.05).

Conclusion: Our findings showed that glycemic excursions during OGTT may affect NO, NT and hs-CRP levels and may lead endothelia dysfunction.

Key Word: Oral glucose tolerance test, endotel dysfunction, nitric oxide, nitrotyrosine, high sensitive C- reactive protein

Page Number : 62

Advisor: Yrd. Doç. Dr. Ayten OĞUZ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER	vi
TABLOLAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
KISALTMALAR DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Diabetes Mellitus	2
2.1.1. Tanımı	2
2.1.2. Diabetes mellitus' un sınıflaması.....	3
2.1.3. Tip 2 diyabetes mellitus patogenezi.....	5
2.1.4. Tip DM diyabet için risk faktörleri.....	6
2.1.5. Tip 2 diyabetin evreleri	7
2.1.6. Diabetes mellitus tanı kriterleri.....	8
2.1.7. Tip 2 diyabetin komplikasyonları	10
2.2. Endotel Fonksiyonları	14
2.3. Endotel Disfonksiyonu ve Ateroskleroz	15
2.3.1. Diyabet ve endotel disfonksiyon ilişkisi	16
2.3.2. İnsülin direnci ve endotel disfonksiyon	17
2.3.3. Endotel fonksiyonun dolaşımdaki belirteçleri.....	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. Çalışma dizaynı ve hastalar	22
3.2. Çalışmaya Kabul ve Dışlama Kriterleri	22
3.3. Laboratuvar Analiz	23
3.4. Karotis İntima Media Kalınlığı Ölçümü	24
3.5. İstatistiksel Analiz.....	25
4. BULGULAR	26
4.1. Demografik ve Bazal Biyokimyasal Veriler	26
4.2. Grupların Karşılaştırılması.....	28

4.3. Korelasyon Analizi	29
5. TARTIŞMA	33
KAYNAKLAR	38

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo-1. Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması (TEMd 2014 DM)	4
Tablo-2. Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğEr bozukluklarında tanı kriterleri.....	8
Tablo 3: Tip 2 diyabette nefropati evreleri ve karakteristikleri	12
Tablo 5. Tüm katılımcıların (n=71) demografik ve bazal biyokimyasal verileri	27
Tablo 6. OGTT ₀ , OGTT ₁ ve OGTT ₂ sırasındaki ortalama glukoz, potasyum, sodyum, insülin, NO, NT ve hs-CRP seviyelerinin karşılaştırılması	28
Tablo 7. Glukoz ₀ ve insülin ₀ seviyeleri ile demografik veriler, KIMK ve biyokimyasal veriler arasındaki korelasyon	30
Tablo 8. OGTT sırasındaki [açlık (0), 1 ve 2. saat] glukoz ve insülin seviyeleri ile sodyum, potasyum, NO, NT ve hs-CRP arasındaki korelasyon	31
Tablo 9. Çalışmaya dahil edilen bireylerin tüm sodyum, potasyum, glukoz ve insülin seviyelerinin NO, NT ve hs-CRP ile korelasyon analizi (n=213).....	32

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1-Yaşa Özel DM Hızları (%) TURDEP-I ve TURDEP-II	3
Şekil 2. Endotel disfonksiyonu (42).....	16

KISALTMALAR DİZİNİ

NT	: Nitrotirozin
AGE	: Advanced glycation and products
APG	: Açlık plazma glukozu
BAG	: Bozulmuş açlık glukozu
BGT	: Bozulmuş glukoz toleransı
CRP	: C reaktif protein
DAG	: Diaçil gliserol
DECODE	: Diyabet Epidemiyoloji: Avrupa Tanı Kriterlerinin Analizi
DKA	: Diyabetik ketoasidoz
DM	: Diyabetes mellitus
ED	: Endotel disfonksiyon
e-NOS	: Endotelyal nitrik oksit sentaz
ET-1	: Endotelin 1
sT4	: Serbest tiroksin
GDM	: Gestasyonel diyabetes mellitus
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
HbA1C	: Glikozillenmiş hemoglobin
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HLA	: İnsan Lökosit Antijen
HOMA-IR	: Homeostatic model assessment-insülin rezistansı
HOO-	: Süperoksit
HPLC	: Yüksek performanslı likit kromatografisi
HsCRP	: High sensitif C reaktif protein
ICAM	: İnterselüler adezyon molekülü
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu.
IL	: İnterlökin
IMK	: İntima media kalınlığı
i-NOS	: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
KH	: Karbonhidrat
KİMK	: Karotis intima-media kalınlığı
KSÜ	: Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi

LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
MAP	: Mitojen aktivatör protein
MMP-1	: Metalloproteinaz1
mRNA	: Messenger ribonükleik asit
MVK	: Makrovasküler komplikasyonlar
n-NOS	: Nörojenik nitrik oksit sentaz
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
NFKb	: Nükleer faktör kappa b
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentaz
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitör1
PGI2	: Prostaglandin
PKC	: Protein kinaz C
PKOS	: Polikistik over sendromu
PRMT-1	: Arjinin metiltransferaz tip 1
SDBH	: Son dönem böbrek hastalığı
TEMED	: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TG	: Trigliserit
TNF-a	: Tümör nekrotizan faktör-alfa
TURDEP	: Türkiye diyabet epidemiyolojisi projesi
TSH	: Tiroid stimüle edici hormon
UKPDS	: Birleşik Krallık prospektif diyabet çalışması
VCAM-1	: Vasküler adezyon molekülü-1
VKI	: Vücut kitle indeksi
WHO	: Dünya sağlık örgütü

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Postprandial hiperglisemi, prediyabetik veya Tip 2 diyabetik bireylerde kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörüdür (1). Endotel disfonksiyonu (ED) ise aterosklerozun en erken göstergelerinden biridir (2). Çeşitli çalışmalar hem akut hem de kronik hiperglisemi esnasında endotelial fonksiyonun bozulduğunu göstermiştir (3,4). Ayrıca oral glukoz ile indüklenen geçici hipergliseminin de diyabetik olmayan hastalarda bile endotel kaynaklı vazodilatasyonu bozduğu gösterilmiştir (5).

Endotelial nitrik oksit (NO) sistemi vasküler fizyoloji ve patolojide önemli rol oynamaktadır. Normal sağlıklı bir kişide hiperglisemi ile oluşan ED'nin, protein kinaz C beta-aktivasyonu yoluyla oluşan endotel kaynaklı NO sentezinin azaltılması ile meydana geldiği düşünülmektedir. Ayrıca endotel hücreleri insülin reseptörleri eksprese ederler ve insülinin kendisi de NO-bağımlı vazodilatasyon yapar. İnsülin hem direkt hem de indirekt olarak endotelial fonksiyonunu etkileyebilir. İnsülin direnci ise muhtemelen insülinin NO üzerinden koruyucu ve damar düz kas hücresi üzerinden aterojenik olan etkileri arasındaki dengeyi bozmaktadır (6). Bunun dışında hiperglisemi piklerinin sirkülasyondaki proinflamatuvar sitokin seviyelerini artırdığı gösterilmiştir. Hiperglisemi tarafından ortaya çıkan inflamasyon ve oksidatif stres de insülin rezistansı, diyabet ve ateroskleroz patogeneğinde interaktif rol oynar (7).

Sağlıklı bireylerde glukoz yüklemenin endotel fonksiyonuna etkileri hala çelişkili sonuçlar nedeniyle belirsizdir. Bazı çalışmalar hiperglisemik dalgalanmanın endotel fonksiyonunu olumsuz etkilediğini gösterirken, bazı çalışmalarda da endotel fonksiyonlarına olumsuz etki gösterilememiştir (8-13). Bizim bu çalışmadaki amacımız 75 gram glukoz ile yapılan 2 saatlik oral glukoz yüklemenin prediyabet ve diyabeti olmayan hastalarda endotel fonksiyonu üzerine etkisini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus

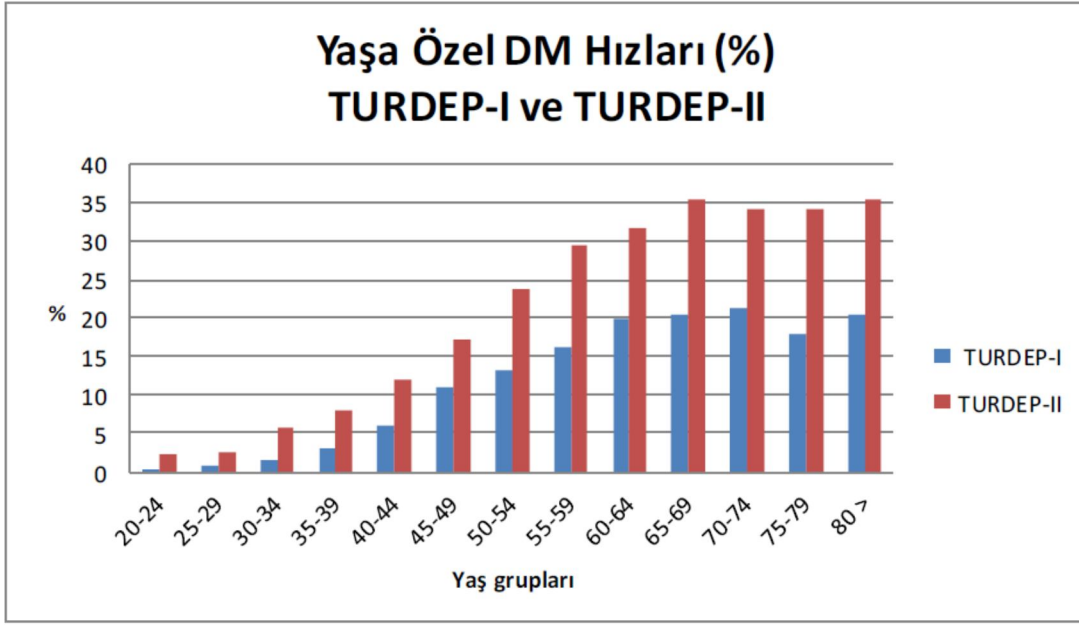
2.1.1. Tanımı

Diabetes mellitus (DM), glukozun hücre içine taşınmasında rol alan insülinin salgılanmasında, etkisinde veya her ikisinde birden ortaya çıkan eksiklik sonucu karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında bozukluklar ile birlikte, kronik hiperglisemi ile karakterize, çoklu etiyolojiye sahip metabolik bir hastalığı tanımlar.(14)

Epidemiyoloji:

Son 20 yılda tüm dünyada DM prevalansı dramatik olarak artmıştır (15). DM birçok ülkede ölüme neden olan ilk 5 hastalık içerisinde yer almaktadır. Üstelik DM' ye ölüm raporları içerisinde yer verilemediğinden mortaliteye etkisi olduğundan daha az hesaplanmaktadır (16). Uluslar arası Diyabet Federasyonu Atlas' ına göre dünyada 285 milyondan fazla diyabetli birey vardır; bu erişkin nüfusunun %6.6' sını oluşturmaktadır. 2025 yılına kadar bu sayının 438 milyona (%7.8) yükseleceği öngörülmektedir. Şu anda Tip1ve tip 2 diyabet, dünyada küresel olarak en yaygın görülen bulaşıcı olmayan hastalıklardır (15). Birçok farklı popülasyonda, sağlıksız beslenme, obezite, fiziksel inaktivite, yaşlanma ve kentleşme nedeniyle diyabetli hasta sayısı hızla artmaktadır (16).

Türkiye'de diyabet prevalansının araştırıldığı en geniş çalışma Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Projesi (TURDEP)' dir. 1997-1998 yıllarında yapılan TURDEP-I çalışmasında ülkemizde erişkin toplumda diyabet sıklığı %7,2 olarak bulunmuştur (17).



Şekil 1-Yaş Özel DM Hızları (%) TURDEP-I ve TURDEP-II

TURDEP-I' den yaklaşık 12 yıl sonra aynı merkezlerde gerçekleştirilen TURDEP-II çalışmasında diyabet prevalansı %90 artarak %13.7' ye ulaşmıştır (18). Şekil 1'de görüldüğü gibi TURDEP-II' de her yaş grubundaki diyabet sıklığı artmıştır ve TURDEP-II çalışmasına göre 40-44 yaş grubundan itibaren nüfusun en az %10' u diyabetlidir. TURDEP-I' de ise %10' nun üzerindeki diyabet sıklığı 45-49 yaş grubunda başlamaktaydı. Buna dayanarak Türkiye'de diyabetin 1998 yılına göre yaklaşık olarak 5 yaş daha erken başladığı düşünülebilir. TURDEP çalışmaları tip 2 diyabetin ülkemiz için büyüyen bir halk sağlığı problemi olduğunu ortaya koymuştur.

2.1.2. Diabetes mellitus' un sınıflaması

Tablo 2'de özetlenen diyabet sınıflamasında 4 klinik tip yer almaktadır. Bunlardan 3'ü (Tip 1 DM, Tip 2 DM ve gestasyonel diabetes mellitus) primer, diğeri (spesifik diyabet tipleri) ise sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir (14).

Tablo-1. Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması (TEMD 2014 DM)

I. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan b-hücre yıkımı vardır) A. İmmun aracılıklı B. İdiyopatik	
II. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)	
III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet.	
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri	
A. b-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları) <ul style="list-style-type: none">● 20. Kromozom , HNF-4a (MODY1)● 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)● 12. Kromozom, HNF-1a (MODY3)● 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)● 17. Kromozom, HNF-1b (MODY5)● 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6)● 2. Kromozom, KLF11 (MODY7)● 9. Kromozom, CEL (MODY8)● 7. Kromozom, PAX4 (MODY9)● 11. Kromozom, INS (MODY10)● 8. Kromozom, BLK (MODY11)● Mitokondriyal DNA● 11. Kromozom, Neonatal DM (Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu)● Diğerleri B.İnsülinin etkisindeki genetik defektler <ul style="list-style-type: none">● Leprechaunism● Lipoatrofik diyabet● Rabson-Mendenhall sendromu	E.İlaç veya kimyasal ajanlar <ul style="list-style-type: none">● Atipik anti-psikotikler● Anti-viral ilaçlar● b-adrenerjik agonistler● Diazoksid● Fenitoin● Glukokortikoidler● a -İnterferon● Nikotinik asit● Pentamidin● Proteaz inhibitörleri● Tiyazid grubu diüretikler● Tiroid hormonu● Vacor● Diğerleri (post transplant diyabet) F.İmmun aracılıklı nadir diyabet formları <ul style="list-style-type: none">● Anti--insülin reseptör antikolları● “Stiff-man” sendromu● Diğerleri

<ul style="list-style-type: none"> • Tip A insülin direnci • Diğerleri <p>C.Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fibrokalkülöz pankreatopati • Hemokromatoz • Kistik fibroz • Neoplazi • Pankreatit • Travma/pankreatektomi • Diğerleri <p>D. Endokrinopatiler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Akromegali • Aldosteronoma • Cushing sendromu • Feokromositoma • Glukagonoma • Hipertiroidi • Somatostatinoma • Diğerleri 	<p>G.Diyabetle ilişkili genetik sendromlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alström sendromu • Down sendromu • Friedreich tipi ataksi • Huntington korea • Klinefelter sendromu • Laurence-Moon-Biedl sendromu • Miyotonik distrofi • Porfiria • Prader-Willi sendromu • Turner sendromu • Wolfram (DIDMOAD) sendromu • Diğerleri <p>H.İnfeksiyonlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konjenital rubella • Sitomegalovirus • Koksaki B • Diğerleri (adenovirus, kabakulak)
--	--

2.1.3. Tip 2 diyabetes mellitus patogenezi

Tip 2 diyabet patogenezinde beta hücre fonksiyon bozukluğu, insülin direnci ve hepatic glukoz üretimi artışı olmak üzere üç ana metabolik bozukluk rol oynar. Primer defekt olarak insülin direnci ve/veya insülin eksikliği ön plandadır (19). Tip 2 diyabette primer patolojinin beta hücre fonksiyon bozukluğu veya insülin direnci olmasında yaş, etnik farklılıklar, obezite ve diyabetin heterojenitesinin kısmen de olsa belirleyici olduğu ileri sürülmektedir (20). Aile öyküsü hemen hepsinde olmasına karşın hastalık henüz tek bir genetik zemine oturtulamamıştır. Son yıllarda bunlara eklenen dördüncü bir görüş, primer defektin hiperinsülinemi olduğu ve insülin direncinin hiperinsülinemiye bağlı olarak oluştuğu hipotezidir. Hiperinsülineminin

nonoksidatif glukoz kullanımını veya glukojen sentezini bozarak tıpkı Tip 2 diyabette olduğu gibi insülin direncine yol açabileceği ileri sürülmektedir (21).

İnsülinin glukoz metabolizması üzerine biyolojik etkilerini gösterebilmesi için önce hedef dokulardaki insülin reseptörlerine bağlanması gerekir. Bağlanmadan sonra reseptördeki tirozin kinaz aktive olur ve bu esnada oluşan ikincil haberciler fosforilasyon-defosforilasyon reaksiyonlarını içeren bir seri olaylar başlatarak hücre içi glukoz metabolizmasının uyarılmasına yol açar. İnsülin direnci hücresel düzeyde prereseptör, reseptör veya postreseptör düzeyde meydana gelebilir. İnsülin direncinde en önemli rolü oynayan dokular kas, karaciğer ve yağ dokusudur. Kastaki insülin direnci postreseptör düzeyinde olup insülinin glikojen sentetazı aktive etmesi ve öğün sonrası glukoz oksidasyonu bozulmuştur. Hepatik glukoz üretimindeki artış ise açlık kan şekerinin artmasına yol açar. Yağ dokusundaki hormon duyarlı lipaz; trigliseridleri, esterleşmemiş yağ asidi ve gliserole parçalar, bu işlem insülin tarafından inhibe edilir. İnsülin direnci varlığında hormon duyarlı lipaz aktivitesi inhibe edilemediği için esterleşmemiş yağ asiti salınması artar. Esterleşmemiş yağ asitleri de diyabetiklerde hipergliseminin daha da artmasına neden olur (22).

2.1.4. Tip DM diyabet için risk faktörleri

Tip 2 diyabetin gelişmesinde risk faktörleri aşağıda sıralanmıştır (23);

1- Cinsiyet: Gelişme sürecinde olan toplumlarda hastalık kadınlarda daha sık görüldüğü halde gelişmiş toplumların çoğunda cinsiyet farkı bildirilmemiştir. Buna karşılık İskandinav ülkelerinde erkeklerde prevalans daha yüksektir.

2- Genetik faktörler: Monozigot ikizlerde Tip 2 diyabetin %90' a varan çok yüksek oranda gözlenmesi hastalığın gelişmesinde genetik faktörlerin önemli ölçüde rolü olduğunu düşündürmektedir.

3- Ailevi kümelenme: Ailede birinci derecede akrabalarda diyabet bulunması, diyabet riskini 2-6 kat artırır. Ailedeki diyabetli sayısı arttıkça risk de yükselir.

4- Genetik belirteçler: Bazı etnik gruplarda Tip 2 diyabetin bazı HLA grupları ile ilişkili olabileceği bildirilmiş; ayrıca bazı ailevi özel diyabet formlarında da spesifik gen mutasyonları gösterilmiştir.

5- Obezite ve vücut yağ dağılımı: Obezite, Tip 2 diyabete sıklıkla eşlik eden bir metabolizma bozukluğu olmasının yanı sıra, kişide diyabet gelişeceğini belirleyen önemli bir risk faktörüdür.

6- Fiziksel inaktivite: Sedanter yaşam biçiminin Tip 2 diyabet gelişmesinde önemli rol oynadığı bilinmektedir.

7- Diyet: Yağdan zengin, karbonhidrattan nispeten fakir diyetle beslenen bireylerde Tip 2 diyabete yakalanma riskinin yüksek olduğu ileri sürülmektedir.

8- Cinsiyet hormonları: Seks hormonlarının bağlayıcı globulin düzey düşüklüğü kadınlarda erişkin tip diyabet gelişeceğini habercisi olarak görülmektedir. Hiperandrojenizm, hiperinsülinemi ve insülin direncinin birlikte olduğu polikistik over sendromunda diyabet prevalansının yüksek olduğu bildirilmiştir.

9- Alkol ve sigara kullanımı: Alkol ve sigara kullanımı ile Tip 2 diyabet gelişmesi arasında pozitif ilişki olduğu ileri sürülmüştür.

2.1.5. Tip 2 diyabetin evreleri

Tip 2 diyabet üç evreye ayrılır:

1- Preklinik evre: Bu evrede beta hücre fonksiyonları nispeten normaldir. Periferdeki insülin direnci, normale göre daha fazla insülin salgı olarak (hiperinsülinemi) aşımaya çalışılmakta ve böylece bir süre normal glukoz toleransı sürdürülmektedir. Oral glukoz tolerans testi (OGTT) normaldir.

2-Bozulmuş glukoz toleransı dönemi: Aşırı çalışan beta hücrelerinde salgı yetmezliği gelişir. Bu evrede OGTT patolojiktir. Açlık glisemisi normal olduğu halde OGTT' de ikinci saat değeri 140 mg/dl' nin üstüne çıkmaktadır. Bu dönemde de hiperinsülinemi devam etmekle beraber periferik direnci aşmamaktadır. Özellikle bol karbonhidratlı yemeklerden sonra poliüri ve polidipsi gelişebilir. Bu dönemde koroner arter hastalığı için risk faktörleri olan hipertansiyon, hipertrigliseridemi, HDL-kolesterol düşüklüğü sık görülür. Bu da makrovasküler komplikasyonlara yol açabilir.

3-Aşık diyabet dönemi: Bu döneme geçişte üç önemli mekanizma işler. İlk ve en önemli mekanizma, beta hücre sayısı ve salgı fonksiyonunda azalmadır. Bunu genetik belirlese de hiperglisemi ve artmış yağ asitlerinin toksik etkisi de beta hücre fonksiyonlarını bozabilmektedir. İkinci mekanizma, karaciğer glukoz üretiminin

artmasıdır ki bu bozulmuş glikoz toleransı döneminde genelde normaldir. Üçüncü mekanizma ise periferik insülin direncinin giderek artmasıdır. Aşkar diyabet döneminin başlangıcında insülin salgı rezervi yeterli olduğu için diyet ve oral antidiyabetikler yeterli olmaktadır. Bu dönem değişken olmakla birlikte uzun yıllar sürer. Beta hücre rezervi zamanla azaldığında insülin tedavisine ihtiyaç duyar (24).

2.1.6. Diabetes mellitus tanı kriterleri

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için 2003 ve 2010 yılı revizyonlarını da kapsayan yeni tanı kriterleri Tablo-1’ de görülmektedir (TEMD 2014 DM KLAVUZ).

Tablo-2. Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri

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

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

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozil- lenmiş hemoglobin A1c, IFG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), IGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu.

2.1.6.1. Diyabet Taraması ve Oral Glukoz Tolerans Testi Endikasyonları

Tüm yetişkinler demografik ve klinik özelliklerine uygun olarak Tip 2 diyabet risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir (25).

- Obez veya kilolu ($VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$) ve özellikle santral obezitesi (bel çevresi kadında $\geq 88 \text{ cm}$, erkekte $\geq 102 \text{ cm}$) olan kişilerde, 40 yaşından itibaren 3 yılda bir, tercihen açlık plazma glukozu (APG) ile diyabet taraması yapılmalıdır (25).

- Ayrıca $VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$ olan kişilerin, aşağıdaki risk gruplarından birine mensup olmaları halinde, daha genç yaşlardan itibaren ve daha sık araştırmaları gerekir (25).

1. Birinci derece yakınlarında diyabet bulunan kişiler
2. Diyabet prevalansı yüksek etnik gruplara mensup kişiler
3. İri bebek doğuran veya daha önce GDM tanısı almış kadınlar
4. Hipertansif bireyler (kan basıncı $\geq 140/90 \text{ mmHg}$)
5. Dislipidemikler (HDL-kolesterol $\leq 35 \text{ mg/dl}$ veya trigliserid $\geq 250 \text{ mg/dl}$)
6. Daha önce bozulmuş açlık glukozu (BAG) veya bozulmuş glukoz toleransı (BGT) saptanan bireyler
7. Polikistik over sendromu (PKOS) olan kadınlar
8. İnsülin direnci ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları (akantozis nigrikans) bulunan kişiler
9. Koroner, periferik veya serebrovasküler hastalığı bulunanlar
10. Düşük doğum tartılı doğan kişiler
11. Sedanter yaşam süren veya fizik aktivitesi düşük olan kişiler
12. Doymuş yağlardan zengin ve posa miktarı düşük beslenme alışkanlıkları olanlar
13. Şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişiler
14. Solid organ (özellikle renal) transplantasyon yapılmış hastalar

Tip 2 diyabet riski yüksek çocuk ve adolesanlarda, 10 yaşından itibaren 2 yılda bir diyabet taraması yapılmalıdır (25).

2.1.6.2. Oral Glukoz Tolerans Testine Hazırlık ve Testin Yapılması

Oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında dikkate alınması gerekli bazı kurallar aşağıda belirtilmiştir:

- Testten önce, en az 3 gün yeterli miktarda karbonhidrat (≥ 150 gr/gün) alınmalı ve mutad fizik aktivite yapılmalıdır.
- Test en az 8 saatlik açlık sonrası sabah uygulanır.
- Testten önceki akşam 30-50gr karbonhidrat içeren bir öğün tüketilmesi önerilir.
- Test öncesinde ve sırasında su içilebilir, ancak çay/kahve gibi içecekler veya sigara içilmesine müsaade edilmez.
- Test sırasında kişinin istirahat halinde olması gerekir.
- KH toleransını bozan ilaçların kullanılması, inaktivite ve akut/kronik infeksiyon gibi durumlarda OGTT yapılmamalıdır.
- Açlık kan örneği alındıktan sonra standart olarak 75gr anhidroz glukoz veya 82.5gr glukoz monohidrat 250-300 ml su içinde eritilip 5 dakika içinde içirilir.
- Glukozlu sıvının içilmeye başladığı an, testin başlangıcı kabul edilir. Bu noktadan 2 saat sonraki kan örneği alınır.
- Çocuklarda verilecek glukoz miktarı 1.75gr/kg (maksimum 75 gr)'dır.

Glukoz konsantrasyonu hemen ölçülemeyecekse, kan örneğinin sodyum florürlü (1ml tam kan örneği için 6 mg) tüplere alınması, hemen santrifüj edilerek plazmanın ayrılması ve glukoz ölçümü yapılmaya kadar dondurulması gerekir (26).

2.1.7. Tip 2 diyabetin komplikasyonları

DM' nin komplikasyonları yaygındır ve toplum ve birey için çok büyük maliyetlere neden olmaktadır. Kronik komplikasyonlar yaşam kalitesini azaltan, diyabetlinin yaşamına önemli sınırlamalar getiren problemlerdir (27). Bu nedenlerle diyabete bağlı komplikasyonların erken dönemde saptanabilmesi hem yaşam kalitesinin artırılması, hem de toplum ve bireye yükleyeceği maliyetlerin azaltılabilmesi ve önlenbilmesi için çok önemlidir.

2.1.7.1. Diyabetin akut komplikasyonları

Diyabetin akut komplikasyonları olarak hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz, laktik asidoz, hiperglisemik nonketotik koma gösterilebilir (28).

2.1.7.1.1 Hipoglisemi

Genel olarak hipoglisemi tanısı için ‘whipple triadı’ (glisemi<50mg/dl bulunması, düşük glisemi ile uyumlu semptomlar ve semptomların, glisemi düşüklüğünü ortadan kaldıran bir tedavi ile geçmesi) yeterlidir. Ancak pek çok diyabetli 50mg/dl’nin altına inmeyen plazma glukoz düzeyinde semptom hissetmekte ve tedaviye ihtiyaç duymaktadır. Bu nedenle Amerikan diyabet cemiyetinin de önerisiyle diyabetli hastalar için hipoglisemi sınırı <70mg/dl olarak kabul edilmiştir (29).

2.1.7.1.2 Hiperglisemi

Hiperglisemi 2 şekilde görülmektedir;

1. **Diyabetik ketoasidoz:** Diyabetik ketoasidoz (DKA)insülin ile insülin karşıtı hormonlar arasındaki dengenin insülin aleyhine bozulması sonucu oluşur. Kan glukoz düzeyinin>300 mg/dL’ den yüksek olmasıdır. DKA, hiperglisemi ile birlikte gelişir. Enfeksiyonlar, stres, araya giren hastalıklar, insülin yetersizliği hiperglisemi nedenidir.

2. **Hiperosmolar hiperglisemik sendrom:** Ketoasidoz olmaksızın, aşırı hiperglisemi, plazma hiperosmolaritesi,dehidratasyon ile karakterize bir sendromdur. Kan glukoz düzeyinin>600 mg/dL’ den yüksek olmasıdır (28).

2.1.7.2. Diyabetin kronik komplikasyonları

2.1.7.2.1. Mikrovasküler komplikasyonlar

2.1.7.2.1.1 Diyabetik nefropati

Tip 1 ve Tip 2 diyabeti olan hastaların yaklaşık %30-35’ inde diyabetik nefropati gelişmektedir. Hastaların %35’ i son dönem böbrek hastalığı (SDBH) geliştirerek diyaliz ve renal transplantasyon gerektirirler. Tip1 DM’ si olanlarda proteinürisi olanların 40 yıl sonra sağ kalma olasılıkları %10 iken, olmayanlarda bu olasılık %70’ dir. Makroproteinürisi olan diyabetik hastaların %50’ si 10 yıllık izlemde ölürken, olmayanlarda ölüm oranı %2’dir (23, 30, 31). Tip 2 diyabette nefropati evreleri ve karakteristikleri Tablo 3 de görülmektedir.

Tablo 3: Tip 2 diyabette nefropati evreleri ve karakteristikleri

Evre 1	Serum kreatinini normaldir. GFR biraz yükselmiştir. Kan basıncı metabolik sendroma veya tip 2 diyabete bağlı olarak yükselebilir.
Evre 2 (Sessiz evre)	GFR hafifçe düşebilir. Kan basıncı artmaya eğilimlidir.
Evre 3 (Mikroalbuminüri)	Genellikle ilk 10 yıl içinde kan basıncı artışı ve glisemik kontrol
Evre 4 (Makroalbuminüri)	Klinik nefropati tipik olarak 10-15yıl sonar gelişir. GFR düşer. Hipertansiyon vardır.
Evre 5 (SDBH)	GFR <15 mL/dak

Diyabetik nefropatili hastalara, genellikle diğer komplikasyonlar da eşlik eder. Nefropati evresi ilerledikçe morbidite ve mortalite riski artar. Sıklıkla retinopati mevcuttur. Çok büyük bir kısmında koroner arter hastalığı vardır ve bundan kaynaklanan ölüm riski proteinürisi olmayan hastalara göre daha yüksektir(30). Son yıllarda yapılan birçok çalışma mikroalbuminüri varlığının diyabetik hastalarda iskemik kalp hastalığı gelişme riski ile yakından ilişkili olduğunu göstermiştir (31, 32).

2.1.7.2.1.2. Diyabetik Retinopati

Gelişmiş ülkelerde yetişkinlerde, yeni oluşan körlüklerin en önemli nedeni diyabetik retinopatidir. Hastalığın ilk iki dekatında, Tip 1 diyabetiklerin hemen hepsinde, Tip 2 diyabetiklerinde %60'dan fazlasında retinopati vardır. Kötü glisemik kontrol, diyabet süresi, puberte, gebelik, hipertansiyon, kötü lipid profili ve anemi retinopatinin gelişmesini hızlandıran risk faktörleridir. Başlıca nonproliferatif ve proliferatif retinopati olarak sınıflandırılabilir (23).

1. Nonproliferatif (background) retinopati: Mikroanevrizmalar, nokta ve mum alevi kanamaları, retinal ven dilatasyonu, sert (yağ ve protein içeren sıvı sızması) ve yumuşak (mikroenfarkt) eksüdatlar görülür. Tip 2 diyabetik hastalarda görme bozukluğunun en sık nedenidir.

2. Proliferatif retinopati: Neovaskülarizasyon ve fibroz doku oluşumu, vitreus içine kanama ve retina dekolmanı olana kadar görme normaldir. Tip 1 diyabetik hastalarda 7-10 yılda gelişir. Tedavi lazer fotokoagülasyondur.

2.1.7.2.1.3. Diyabetik Nöropati

En sık görülen kronik komplikasyondur. En önemli faktör sorbitoldür. Diyabetik nöropati sinir sisteminin her bölgesini etkiler. Nöropati nadiren ölüme yolaçar, ancak morbidite nin en önemli nedenidir. Nöropati farklı klinik sendromlar şeklinde görülebilir veya birden fazla nöropati tipi aynı hastada görülebilir (33).

1. **Diyabetin simetrik periferik nöropati:** En sık görülen nöropati türüdür. Metabolik bozukluğa bağlı Schwann hücre hasarı sebebiyle görülür. En sık bulgu alt ekstremitelerde tendon reflekslerinin kaybıdır.

2. **Kraniyal sinir tutulumu:** En sık 3. kraniyal sinir sonra 4,5 ve 6. kraniyal sinirler tutulur. 3. kraniyal sinir tutulumunda pupil refleksi korunur ve böylece kraniyal anevrizmadan ayrılır.

3. **Mononöritis, mononöritis multipleks, amiotropi:** Uyluk kas sinir tutulumu olabilir.

4. **Radiküler nöropati:** Sensöryal bir nöropatidir. Karın ağrısı olabilir.

5. **Otonom nöropati:** Postüral hipotansiyon, istirahat taşikardisi, gastroparezi, gece diyaresi, kabızlık, impotans, atonik mesane olabilir (33).

2.1.7.2.2. Diyabetin Makrovasküler Komplikasyonları

Diyabetin makrovasküler komplikasyonları ilerlemiş ateroskleroza sekonder olarak gelişirler. Ateroskleroz diyabetik hastalarda daha erken yaşlarda ortaya çıkar, daha süratli ve agresif ilerler. Tip 2 diyabetiklerde makrovasküler komplikasyonlar (MVK) ölümlerin %80 nedenidir ve bunlarında % 60 koroner kalp hastalığındandır. Özellikle insülin rezistansının bulunduğu Tip 2 DM' de hiperinsülinemi, muhtemelen düz kas hücresi proliferasyonunu stimüle ederek, makrovasküler hastalık oluşumunda etkili olmaktadır. Tip 2 diyabetiklerde hipertansiyon prevalansı non-diyabetiklere göre en az 2 kat fazladır. Etkin kan basıncı kontrolü ile MVK' ya ait morbidite ve mortalitenin önemli derecede azaldığı Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması (UKPDS)' de gösterilmiştir (23, 34).

Diyabetin makrovasküler komplikasyonları başlığı altında 3 ana patoloji incelenmektedir:

1) **Diyabetik kalp hastalığı:** Diyabetik kalp hastalığı; koroner kalp hastalığı, diyabetik kardiyomiopati ve diyabetik kardiyovasküler otonom nöropati şeklinde olabilir.

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

3)Serebrovasküler hastalık: Beyin kan akımını sağlayan büyük damarlar, ateroskleroz nedeniyle değişikliğe uğrar, bu damarlarda trombüs oluşumu, diyabetiklerde hiperkoagülabilitate yaratan faktörlerin de yardımıyla daha sık görülür. DM' de trombotik inme riski 2-6 kat artmıştır. Diyabetiklerde inmeler daha ölümcül olmakta ve daha fazla sekel bırakmaktadır (35).

2.1.7.2.3. İnsülin Direnci ve hesaplanması

İnsülin direnci, hedef hücre ya da organın fizyolojik bir insülin konsantrasyonuna azalmış yanıtı olarak tanımlanmaktadır (36). Bu aslında temel olarak dokuyu glukozun yarattığı osmotik basınçtan koruyan bir mekanizmadır. Bu tanım insüline cevap veren tüm dokulara (iskelet ve kalp kası, adipoz dokusu ve karaciğer) uygulanabilse de, insülinin etkisine karşı bu hücrel direncin altında yatan mekanizmalar her dokuda aynı olmak zorunda değildir. İnsülinin etki mekanizmasında rol alan reseptöre bağlanma ve erken sinyal iletim olayları çeşitli dokular için çoğunlukla özdeş olsa da, kas, yağ ve karaciğer hücreleri arasında sonraki basamaklar ve hücre içi metabolik yollar yönünden kayda değer farklılıklar bulunmaktadır. Bu nedenlerle insülin direnci heterojendir ve ortaya çıkış yerine bağlı olarak farklı biçimler alabilir (37).

İnsülin direnci hesaplamasında çok çeşitli yöntemler olmakla beraber pratikte HOMA-IR formülüyle hesaplanır. HOMA-IR (açlık kan şekeri x açlık insülini / 405) en çok kullanılan hesaplama yöntemidir. HOMA-IR'nin 2,5'in üzerinde olduğu durumlarda insülin direncinin olduğu kabul edilmektedir (36).

2.2. Endotel Fonksiyonları

Kan damarları ve bileşenleri, hemostaz, tromboz ve inflamasyonun kontrolü için kritik öneme sahiptir. Endotel kan akımı ile çevre dokular arasındaki metabolik alışverişi düzenleyen dinamik bir organdır. Özel uyarılara cevap olarak hemostazın bütün basamaklarında rol oynayan pıhtılaşmayı düzenleyici molekülleri salgılama yeteneğine sahiptir. Üç temel fonksiyonu vardır;

1- Bariyer görevi; lipofilik ve düşük molekül ağırlıklı hidrofilik maddeler geçişleri engellenmeden kan ve dokular arasında hareket edebilirler. Fakat endotel makromoleküller için seçici geçirgendir (37).

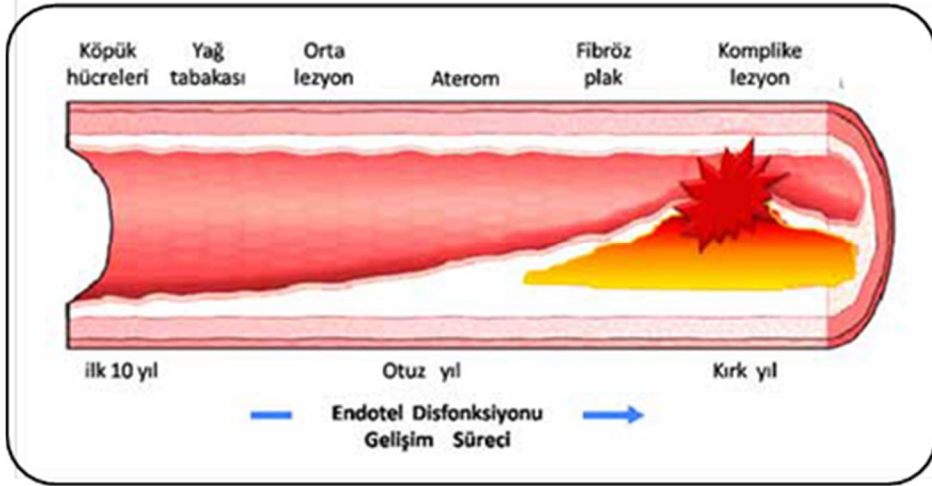
2- Pıhtılaşmayı önleyici yüzey görevi; normal endotel, trombosit agregasyon inhibisyonu, koagülasyonun aktivasyonunun inhibisyonu ve fibrinoliz fonksiyonları ile pıhtılaşmayı önleyici bir yüzey oluşturur (38). Buna karşıt olarak, hasara uğradığında veya inflamatuvar durumlarda endotel prokoagülan fonksiyon görür.

3- Vasküler tonusun kontrolü; temel olarak endotel tarafından üretilen vazodilatatörler (NO, prostoglandin I2 (PGI2) ve endotel kaynaklı hiperpolarize faktör ve vasokonstriktörler [endotelin-1 (ET-1) ve süperoksit] arasındaki denge ile düzenlenir. NO ve PGI2 ayrıca trombosit agregasyonunu önler (39).

2.3. Endotel Disfonksiyonu ve Ateroskleroz

Endotel disfonksiyonu (ED) geniş kapsamlı bir terim olup; endotelial aktivasyonu ile birlikte birçok proinflamatuvar ve prokoagülan değişiklikleri kapsar. Bu değişikliklerin başında NO üretiminde bozulma ve/veya ET-1, anjiyotensin ve oksidanlar gibi vasküler gevşeme ve kasılma faktörlerindeki dengesizlik yer alır.

Endotel disfonksiyon, aterosklerozde belirgindir. Son yıllarda gerçekleştirilen çalışmalar aterosklerozisin, ED ve inflamasyon sonucu gelişen dinamik ve progresif bir hastalık olduğu gösterilmiştir (40). (Şekil 2) ED, ateroskleroz dışında diyabet, preeklampsi, hipertansiyon, üremi ve diğer hastalıklarda da tanımlanmıştır (41). Aterosklerozis ile koroner arterlerde endotel bağımlı vazodilatasyon bozulur ve paradoksal vazokonstriksiyon, miyokard perfüzyonunda azalma gelişir. Vazomotor disfonksiyon olarak ifade edilen ED, aterosklerozisin yapısal değişikliklerinden önce oluşur ve bağımsız bir risk faktörü olarak gelecekteki kardiyovasküler olayları öngörmeye yardım edebilir (41). ED ve inflamasyonun, ateroskleroz ve komplikasyonlarının temeli olduğu anlaşılmıştır. Kardiyovasküler hastalıklar yönünden riskin belirlenmesinde klinisyene yardımcı NO, CRP, homosistein gibi ED göstergesi olan yeni belirleyiciler kullanılmaktadır (40).



Şekil 2. Endotel disfonksiyonu (42).

2.3.1. Diyabet ve endotel disfonksiyon ilişkisi

Diyabetli hastalardaki ED' nin ana mekanizması dislipoproteinemi ve reaktif oksijen radikallerindeki artmadır. İlave olarak glikozun enzimatik olmayan yollarla oksidasyonu sonucu oluşan glikolizasyon son ürünleri de LDL oksidasyonunu artırır ve sonuçta ED' ye yol açar. Hiperglisemi ayrıca endotelial protein kinaz C' yi aktive eder. Diyabetik ED' de ayrıca ET-1' in de rolü bilinmektedir. Tip 2 DM' ye hipertansiyon ve hipergliseminin derecesiyle ilişkili olarak artmış mikro ve makroanjyopati de eşlik eder. Endotelial fonksiyon, kan şekeri kontrolü arasında fark olmamasına rağmen tip 2 diyabetik hastalarda tip 1 diyabetik hastalardan daha fazla değişir. Bu da diğer risk faktörlerinin de devrede olduğunu düşündürür (43).

2.3.1.1. Hipergliseminin endotel disfonksiyonu üzerindeki rolü

Çeşitli çalışmalar hem akut hem de kronik hiperglisemi esnasında endotelial fonksiyonun bozulduğunu göstermiştir. Son zamanlarda oral glukoz ile indüklenen geçici hipergliseminin diyabetik olmayan hastalarda bile endotel kaynaklı vazodilatasyonu bozduğu gösterilmiştir (43). Anormal endotel fonksiyonu, açlık kan şekeri veya plazma HbA1c olarak tanımlanan hipergliseminin derecesiyle direkt olarak ilişkili bulunmuştur. Hiperglisemi, aldoz redüktaz yoluyla sorbitol oluşumunu da artırır. Böylece NADPH azalmasına neden olur. NADPH ise glutatyon, askorbat tokoferol gibi antioksidan moleküllerin üretimi için gereklidir. Hiperglisemi glikoliz aracılığıyla glukozun diaçilgliserole (DAG) metabolizasyonu artırarak DAG sentezini

arttırır. DAG protein kinaz C (PKC)'nin önemli bir regülatörüdür. Böylece hiperglisemi endotel hücrelerinde Nitrik Oksit Sentaz (eNOS)' da azalmaya prostanoid maddelerin üretiminde ise artışa neden olur.

Hiperglisemi ileri glikozillenme ürünleri (advanced glycation and products=AGE) ve bunların endoteldeki spesifik reseptörleriyle etkileşimine neden olarak ED' ye neden olabilir. AGE, NO' yu etkisiz hale getirerek LDL' nin oksidasyona duyarlılığını arttırır. AGE ve onların reseptörleri (RAGEs) arasındaki etkileşim trombomodulinde artışa yol açar ve ayrıca interlökin-1 (IL-1), tümör nekroz faktör-alfa (TNF-a) ve büyüme faktörlerinin aktivitesini arttırarak düz kas hücrelerinin artışına ve göçüne neden olur. Plazma çözülebilir VCAM-1 ve E-selektin seviyeleri tip 2 diyabetik hastalarda hiperglisemiyle ilişkili olarak artar. Glukoz oksidasyonu süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksil gibi reaktif oksijen türlerinin üretimine de yol açar. Süperoksit (HOO-), NO' yu inhibe eder ve düz kas gevşemesini azaltır. Diyabetik insanlarda, serbest radikallerin üretimi endotel hücrelerince NO sekresyonunu azaltırken aynı zamanda damarın subendotelyal yüzeyinde NO' yu inaktive eder (43).

2.3.2. İnsülin direnci ve endotel disfonksiyon

İnsülin direnci ve hiperinsülinemi, NO ve diğer vazodilatatörlerin azalmasına, adipoz dokudan serbest yağ asitlerinin salınımını uyararak reaktif oksijen radikallerinin ve TNF- α , IL-1 gibi inflamatuvar araçların artışına neden olarak endotel fonksiyonlarını bozar (44).

2.3.3. Endotel fonksiyonun dolaşımdaki belirteçleri

2.3.3.1. Nitrik Oksid

Nitrik oksid, L-argininden NO sentezleyen enzimler aracılığıyla (NOS) sentezlenen, endotelden salınan, vasküler düz kas tonusunu azaltarak vazodilatasyona yol açan bir moleküldür (45). Üç farklı NOS isoformu tanımlanmıştır;

-İndüklenebilir: i-NOS,

-Nörojenik: n-NOS,

-Endotelyal: e-NOS.

NO'nun başlıca fonksiyonları şunlardır; trombositlerin agregasyonunu, adezyonunu ve aktivasyonunun baskılanması, pıhtı oluşumunun erken fazının düzenlenmesi, vasküler ve vasküler olmayan düz kasların gevşemesi, sistemik kan basıncının ve kan akışının düzenlenmesi, peroksit radikalini yakalayarak güçlü lipid peroksidasyoninhibisyonu, lökositlerin endotel hücrelerine adezyonu ve migrasyonunun önlenmesi, lenfosit aktivasyonunun baskılanması ve kronik-akut inflamatuvar reaksiyonların düzenlenmesi (45). NO düzeyinin artması ya da azalması halinde endotelyal fonksiyon bozulmaktadır.

2.3.3.2. Nitrotirozin (NT)

Peroksinitrit ile proteinlerin tirozin rezidülerinin etkileşimiyle oluşabilmekte ve NO'nun potansiyel sitotoksik etkilerini değerlendirmede bir gösterge olarak kullanılabilir (46).

2.3.3.3. C-reaktif protein (CRP)

CRP, 118 000 Da ağırlığında olup santral bir por etrafında birbirine kovalen bağlarla bağlı simetrik beş ünitenin birleşmesinden oluşan pentraksin ailesinin bir üyesidir (47). Glikolize olmayan protein yapısında olup genetik olarak 1. kromozom tarafından kodlanır. CRP'nin başlıca sentez yerleri; karaciğer, böbrek, nöronlar ve alveoler makrofajdır. Ayrıca aterosklerotik lezyonda, düz kas hücresi ve makrofajlarda da yapılan çalışmalarda üretildiği gösterilmiştir (48). Adipoz dokuda TNF- α , IL-6 aracılığıyla CRP üretiminin gerçekleştiği gösterilmiştir. Sistemik inflamasyon ile aterotrombozun başlangıcında ve progresyonunda temel rol almaktadır (49). İnflamasyon belirteçleri içinde en kullanışlı olanı hs-CRP olarak bilinmektedir. Daha hassas kitlerin üretilmesi ile CRP düzeyleri düşük seviyelerde bile ölçülebilir hale gelmiştir. Bu durum kardiyovasküler hastalık riskinin belirlenmesi gibi yeni kullanım alanlarını gündeme getirmiştir. hs-CRP'nin sağlıklı kadın ve erkeklerde ileride gelişebilecek koroner kalp hastalığının bir göstergesi olduğu bildirilmiştir. hs-CRP 0.1 mg/L altı değerleri saptayabilen hassasiyette, kolay ve tekrarlanabilen bir yöntemdir (50) CRP yapımında en önemli etken IL-6 olup, karaciğerden sentezini artırır. Bunun dışında TNF- α ve IL-1 de etkilidir. CRP'nin miyokard infarktüsü, koroner arter hastalığına bağlı ölümler, serebrovasküler olay, periferik arter hastalığı ve ani ölüm

olaylarını öngördüğü gösterilmiştir (50). CRP' nin yarı ömrü ortalama 18-20 saat olup, bu süreyi hastalık durumu, açlık ya da tokluk durumları etkilemez.

2.3.3.3.1. CRP ve endotel hücresi

Endotel hücrelerinde; CRP' ye bağlı olarak, NOS enziminde mRNA ve protein düzeyinde azalma gösterilmiştir. CRP ile, NOS' un inhibisyonu ve buna bağlı NO salınımının azalması ile anjiyogenez gibi NO bağımlı süreçler bloke olmaktadır. Bununla birlikte endotel hücrelerinde apoptozis kolaylaşmakta ve proinflamatuvar, proaterojenik süreç oluşmaktadır (51). Endotel hücresinde diğer önemli bir mediatör ise PG I₂'dir. PG I₂ trombosit agregasyonunu ve düz kas hücrelerinin proliferasyonunu inhibe eder ve vasodilatatör etkide bulunmaktadır. Endotel hücresinde CRP' ye bağlı olarak PG I₂ ve PGF1- α salınımında azalma gösterilmiştir. Aynı zamanda eNOS inhibisyonu sonucunda süperoksit anyon salınımında artma, PG I₂ sentaz aktivitesinde azalma olmaktadır (47). Plazminojen aktivatör inhibitör-1(PAI-1) ise bozulmuş fibrinoliz ve aterotrombozdan sorumludur. İnsan aterosklerotik arterinde, ateroskleroz derecesi ile PAI-1gen ekspresyonu arasında pozitif ilişki bulunmuştur. CRP ise PAI-1'i mRNA, antijen ve aktivite düzeylerinde endotel hücrelerinde artırmaktadır. CRP' nin bir başka etkisi de, endoteldeki ET-1 düzeyini artırmasıdır (52). ET-1; potent bir vazokonstriktör olup, adezyon molekülleri ve monosit kemoatraktan protein-1 düzeyini artırır. IL-8 ise önemli bir kemokin olup, monositlerin endotele bağlanmasında güçlü bir etkendir. Aynı zamanda anjiyogenikfaktörü ve doku düzeyinde metalloproteinaz inhibitörleri (MMPİ)'ni inhibe eder. IL-8'in etkisi bloke edildiğinde makrofajların intimal akümülyasyonunda ve aterosklerotik lezyonda azalma saptanmıştır. CRP ise endotel hücrelerinde IL-8 ekspresyonunu artırmaktadır (47). CRP' nin potansiyel etkileri Tablo 4'de özetlenmiştir.

Tablo 4. C-reaktif proteinin potansiyel etkileri

MONOSİT-MAKROFAJ	ENDOTEL HÜCRESİ	DÜZ KAS HÜCRESİ
IL-1,IL-6, TNF- α Kemotaksi Doku faktörü Okside LDL geri-alımı MMP-1	e-NOS Prostasiklin PAI-I ET-I Adezyon	AT1 reseptörü NF-KB MAP kinaz iNOS ICAM, VCAM, E-selektin

IL:İnterlökin, **TNF:**Tümör nekrozis faktör, **e-NOS:**endotelial nitrikoksit sentaz

iNOS:indüklenebilir nitrik oksit sentaz **LDL:**Düşük dansiteli lipoprotein, **ET-1:**Endotelin1

ICAM:İnterselüler adezyon molekülü, **VCAM:**Vasküler hücre adezyon molekülü

MMP1:Metalloproteinaz1, **PAI-1:**Plazminojenaktivatörinhibitör1 **MAP:**Mitojen

aktivatör protein **NFKb:**Nükleer faktör kappa b

2.3.3.4. Homosistein

Homosistein; diyetteki metiyoninin demetilasyonu sonucunda oluşan sülfidril grubu içeren bir aminoasit olup, transsülfürasyon ve transmetilasyon yolları ile metabolize edilir.Homosistein metabolizmasında vitaminB6, B12 ve folat substrat veya kofaktör olarak rol oynar. Bunların eksiklikleri hiperhomosisteinemi ile sonuçlanabilmektedir (53). Artmış homosistein düzeyi miyokard infarktüsü ve serebrovasküler olay ile ilişkili bulunmuştur (54).Genel popülasyonda sıklıkla diyetle folikasit alımının az olmasıyla ilişkili olarak hafif-orta derecede homosistein yüksekliği görülmektedir. Bunun dışında hipotiroidizm, böbrek yetmezliği, karbamazepin, metotreksat gibi folat antagonisti ilaçların kullanımı hiperhomosisteineminin olası nedenleridir (53).

Homosisteinin tetiklediği vasküler problemler multifaktöryeldir. Hiperhomosisteineminin oksidatif stresi artırarak direkt endotel hücre hasarı yaparak ED yaptığı bilinmektedir(54).Homosisteinin aynı zamanda koagülasyon faktör

düzeylelerini etkileyerek trombosit agregasyonu ile kan pıhtı formasyonunu hızlandırdı ğıbilinmektedir. Güncel alışmalar homosisteinin; bbrekyetmezliği, koronerarterhastalığı, periferikarteriyel hastalık, diyabet, sistemik lupus eritematozus ve venöz tromboembolizm gibi hastalıklarda artmış kardiyovasküler mortalitenin iyi bir göstergesi olduğuna işaret etmektedir. Hiperhomosisteinemi ED'nin aterosklerozun öncüsüdür ve koroner arter hastalığı için risk faktörüdür. Aterosklerotik etkinin mekanizması olarak;LDL oksidasyonunda hızlanma,NO ve endotel kökenli gevşeme faktrndeazalma, ADMA düzeylerinde artış, kollagen sentezive vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyonda artış ile protrombojenik etki suçlanmaktadır (54-57).

2.3.3.5. Karotis İntima-media Kalınlığı (KİMK)

Aterosklerozun erken döneminde arter duvarında intima media kalınlığında artış olmaktadır (58). Bu hem koroner damar yatağında hem de periferik arterlerde gözlenmektedir. Bu yüzden non-invazif yöntemlerle artışı tespit edilen karotis arter İMK, bir çok çalışmada koroner arter hastalığının (KAH) varlığı veya yokluğunu öngörmüştür (59). Karotis arterleri yüzeyel yerleşimleri, grntlenmelerinin kolay olması, büyüklükleri ve hareketsiz olmaları nedeniyle en sık kullanılan damarlardır (60). Ultrasonografik yöntemlerle İMK lm noninvazif, kolay, maliyeti düşük ve tekrarlanabilirdir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi (KSÜ) Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nda prospektif olarak yapıldı. Çalışma öncesinde tüm hastalara çalışma ayrıntılarını içeren bilgilendirilmiş onam formu verildi ve rızası alınan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışma KSÜ Etik Kurulu'nun 23.06.2014 tarihli ve 2014/09-07sayılı kararı ile onaylandı.

3.1. Çalışma dizaynı ve hastalar

Çalışmamıza alınan hastalar, Ekim 2014 ile Haziran 2015 tarihleri arasında KSÜ Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Kliniğinde takip ve tedavisi yapılan, prediyabet ve diyabet tanısı olmayıp, OGTT yapılması planlanan bireyler arasından seçildi. Çalışmaya 38 kadın (yaş, 36.55±10.40), 33 erkek (yaş, 35.39±8.68) toplam 71 hasta (yaş, 36.01±9.59) alındı.

Çalışmaya alınan bütün bireylerin nabız, kan basıncı, bel çevresi, boy ve kilo ölçümleri yapıldı. Vücut kitle indeksleri (BMI) = kilo(kg) / boy² formülüyle hesaplandı. Her bir bireyin OGTT öncesi, açlık plazma glukozu (APG), sodyum, potasyum, kalsiyum, total kolesterol, trigliserid (TG), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), hemoglobin A1c (HbA1c), tiroid stimüle edici hormon (TSH), serbest tiroksin (fT4), prolaktin, kortizol, homosistein, folik asit ve vitamin B12 seviyeleri ölçüldü. Ayrıca tüm bireylerden OGTT sırasında açlık (OGTT₀), 1. saat (OGTT₁), ve 2. saat (OGTT₂)'de alınan kan örneklerinde sodyum, potasyum, NO, NT ve hs-CRP seviyeleri ölçüldü.

3.2. Çalışmaya Kabul ve Dışlama Kriterleri

Çalışmaya dahil edilen hastalar, 18 yaş üstü ve OGTT endikasyonu konan sağlıklı bireyler arasından seçildi.

Çalışmaya alınan şahısların hiçbirinde eslik eden kronik sistemik hastalık yoktu. Bilinen diyabet, bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı saptananlarla, HbA1c seviyesi % 5.7-6.4 arasında saptananlar, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, hiperlipidemi, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, hiperkortizolemi, hiperprolaktinemi, tiroid disfonksiyonu olanlar, gebeler ve laktasyon döneminde olan kadınlar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca sigara kullananlar ve glukoz metabolizmasını etkilediği bilinen ilaç (steroid, metformin, vb.) kullananlar çalışma dışı bırakıldı.

3.3. Laboratuvar Analiz

Kan örnekleri 8-12 saatlik açlığı takiben sabah 08:30-9:30 saatleri arasında 20 Gauge iğne kullanılarak antekubital venden alındı. Çalışmamızda, rutin biyokimyasal tetkikler için kanlar, antikoagülsüz, jelli, sarı kapaklı tüplere alındı. Biraz oda ısısında bekletildikten sonra, 4000 rpm'de (dakikadaki devir sayısı) 5 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası oluşan serumlar, rutin biyokimyasal ve hormonal tetkikler için kullanıldı. Sodyum, potasyum, kalsiyum, kreatin, alanin aminotransferaz, lipid profili (LDL, HDL, TG) biyokimya analizörü ve ticari kit (Siemens, Advia 1800 Chemistry System, Germany) kullanılarak spektrofotometrik metodla ölçüldü. HbA1c, HPLC cihazı ve ticari kit (BioRad D-10 Hemoglobin Testing System, France) kullanılarak HPLC metoduyla ölçüldü. Homosistein, folik asit, vitamin B12, TSH, ft4, prolaktin, insülin ve kortizol hormon analizörü ve ticari kit (Siemens, Advia Centaur XP System, Germany) kullanılarak kemiluminesans metodla KSÜ Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında ölçüldü.

Çalışmaya alınan tüm bireylere 75 gr glukoz ile OGTT uygulandı. Hastaların OGTT sürecinde gıda alımlarına, sigara içmelerine ve aşırı fiziksel aktivitelerine izin verilmedi. En az 8-10 saatlik açlık sonrası, 300 ml su içine karıştırılan 75gr glukozun içimini takiben, açlık, 1. ve 2. saatlerde glukoz seviyeleri ölçüldü. Açlık plazma glukozu <100 mg/dl, OGTT 2. saat glukozu <140 mg/dl olarak saptandığında normal; açlık plazma glukozu 100-125 mg/dl saptandığında BAG; OGTT 2.saati 140-199 mg/dl ise BGT ve APG \geq 126 mg/dl veya OGTT 2. saat plazma glukozu \geq 200 mg/dl ise DM tanısı konuldu.

OGTT₀, OGTT₁ ve OGTT₂'de glukoz dışında ayrıca insülin, sodyum, potasyum, NT, hs-CRP ve NO düzeyleri için kan alındı. Glukoz, sodyum, potasyum ve insülin için alınan kanlar hemen çalışıldı. hs-CRP, NO ve NT için antikoagülansız, jelli, sarı kapaklı tüplere kan alındı. 4000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek, üst kısım (süpernatant) eppendorf tüplerine alındı ve analiz edilinceye kadar -20 derecede saklandı. Daha sonra hs-CRP ticari kit ve nefelometre cihazı (Dade Behring, BN100, Germany) kullanılarak nefelometrik metodla ölçüldü. Nitrik oksit ve NT otomatik ELISA okuyucu cihazı ve ticari kit kullanılarak ELISA metodu ile ölçüldü.

Açlık insülin ve açlık plazma glukoz düzeyleri esas alınarak, insülin direnci indeksi (HOMA-IR: homeostasis model assessment) tüm bireyler için aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı.

$$\text{HOMA-IR: } \frac{\text{Açlık plazma glukozu (mg/dl)} \times \text{Açlık plazma insülini (}\mu\text{IU/ml)}}{405}$$

Bu formüle göre HOMA-IR skorunun ≥ 2.5 olması, yüksek insülin direncini göstermektedir.

Biyokimyasal parametrelerin normal referans aralıkları; kreatinin 0.6-1.2 mg/dl, total kolesterol 0-200 mg/dl, trigliserit 0-150 mg/dl, HDL 26-86 mg/dl, LDL 0-130 mg/dl, ALT 7-45 u/l, soydun 132-146 mEq/l, potasyum 3.5-5.5 mEq/l, kalsiyum 8.4-10.2 mg/dl, TSH 0.4-4.2 uIU/ml, fT4 0.8-2.7 ng/dl, folik asit 5-16 ng/dl, kortizol 5-23 ug/dl, insülin 6-27 uIU/ml, prolaktin 3-23.2 ng/ml, homosistein 5-15 Umol/l, vitamin B12 193-982 pg/ml, hsCRP 0.16-3 mg/l, NO 15-60 $\mu\text{mol/L}$ olarak alındı. NT için ölçülebilir değerler cusabio human-3-nitrotyrosine elisa kiti göre 0.156-10 ng/ml olarak alındı.

3.4. Karotis İntima Media Kalınlığı Ölçümü

Karotis intima media kalınlığı ölçümleri tüm hastalara OGTT öncesi uygulandı. Karotis intima media kalınlığı ölçümleri 12-MHz lineer prob kullanılarak (Logiq P5, GE Medical Systems, WI, USA) hasta supin pozisyonundayken yapıldı. Bütün hastalarda iki arteria carotis communis, internal karotid arter ve karotis bulbusu ayrıntılı olarak morfolojik açıdan incelendi. Sağ ve sol karotis arterler bir Endokrinolog tarafından ultrasonografi cihazı ile görüntülendi. Yalnızca arka (uzak) duvar bir cm'lik

alan değerlendirildi, üç ayrı tarama açısı kullanıldı (anterior oblik, lateral, posterior oblik). Karotis intima media kalınlığı ölçümleri dört farklı yerden yapılarak ortalamaları alındı. Aterosklerotik plaklı segmentler kullanılmadı. Ultrasonografik analiz için, lümen-intima ve media-adventisya yüzeylelerinin karakteristik ekojenitelerinden yararlanılarak intima-media kalınlığı ölçüldü).

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri “ortalama+standart sapma” olarak verildi. Veriler normal dağılım göstermekteydi ve parametrik testlerle (Paired sample T test, Independent sample T test) değerlendirildi. Veriler arasındaki korelasyon bivariante test olan Pearson testi ile değerlendirildi. P değeri ≤ 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 38 kadın (yaş, 36.5±10.4), 33 erkek (yaş, 35.3±8.6) toplam 71 hasta (yaş, 36.0±9.5) alındı.

4.1. Demografik ve Bazal Biyokimyasal Veriler

Çalışmaya alınan bireylerin (n=71), 31'inde (%43.7) birinci derece akrabalarında diyabet öyküsü varken, kadın hastaların (n=38) 1'inde (%2.6) GDM öyküsü ve 5'inde (%13.1) ise PCOS vardı.

Katılımcıların ortalama VKİ 25.1±2.9 kg/m² (17.9-29.8), sistolik kan basıncı 122.2±13.2 mmHg, diastolik kan basıncı 74.1±8.9 mmHg ve KIMK 0.06±0.01 cm idi. Tüm bireyler ötiroiddi ve vitamin B12, folik asit düzeyleri normaldi. Ayrıca ortalama açlık plazma glukozu (APG) 80.9±11.2 mg/dl, LDL- kolesterol 118.4±37.2 mg/dl, HDL-kolesterol 44.6±10.8 mg/dl, TG 124.6±73.1 mg/dl, HbA1c %5.3±0.6, homosistein 14.4±7.8 Umol/L, prolaktin 9.9±7.2 ng/mL, insülin seviyeleri 11.4±7.8 µUI/ml ve HOMA-IR 2.3±1.8 saptandı. Çalışmaya alınan bireylerin demografik ve bazal biyokimyasal verileri Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5. Tüm katılımcıların (n=71) demografik ve bazal biyokimyasal verileri

Parametreler	Minimum	Maksimum	Ortalama±standart Sapma
Yaş (yıl)	19.00	53.00	36.0±9.5
Diyastolik KB (mmHg)	60.00	85.00	74.1±8.9
Sistolik KB	80.00	140.00	122.2±13.2
VKİ (kg/m ²)	17.90	29.8	25.1±2.9
APG (mg/dl)	60.00	99.00	80.9±11.2
HbA1c (%)	4.40	5.60	5.3±0.6
Sodyum (mmol/L)	137.00	146.00	141.7±1.9
Kalsiyum (mg/dl)	8.34	10.01	9.1±0.4
Potasyum (mmol/L)	3.60	5.50	4.4±0.3
Kreatin (mg/dl)	0.40	1.0	0.6±0.1
ALT (U/L)	6.00	45.00	26.0±12.0
Homosistein (Umol/L)	5.6	22.7	14.4±7.8
Folat (ng/mL)	3.72	25.90	10.0±3.7
Vitamin b12 (pg/mL)	257.00	574.00	322.8±54.9
sT4 (ng/dL)	0.88	1.1	1.1±0.1
TSH (uIU/mL)	0.53	3.28	2.1±1.0
Prolaktin (ng/mL)	2.04	21.03	9.9±7.2
LDL (mg/dl)	33.70	120.90	118.5±37.2
HDL (mg/dl)	25.10	88.10	44.6±10.8
TG (mg/dl)	39.00	140.00	124.6±73.0
T. kolesterol (mg/dl)	89.00	225.00	183.1±36.3
İnsülin (µUI/mL)	2.00	42.60	11.4±7.8
Kortizol (µg/dl)	5.59	25.38	11.9±4.5
HOMA-IR	0.38	9.19	2.4±1.8
KIMK (cm)	0.04	0.09	0.06±0.01

KB, kan basıncı; VKİ, vücut kitle indeksi; ALT, alanin aminotransferaz; sT4, serbest tiroksin; TSH, tiroid stimüle edici hormon; LDL, düşük dansiteli lipoprotein; HDL, yüksek dansiteli lipoprotein; TG, trigliserid; APG, açlık plazma glukozu; HOMA-IR, homeostasis model assessment; KIMK, karotis intima media kalınlığı

4.2. Grupların Karşılaştırılması

Katılımcıların (n=71) verileri OGTT₀ (açlık), OGTT₁ ve OGTT₂ olmak üzere 3 gruba ayrıldı. OGTT₀, OGTT₁ ve OGTT₂'deki ortalama glukoz, insülin, sodyum, potasyum, kalsiyum, NO, NT ve hs-CRP seviyelerinin karşılaştırılması Tablo 6'da görülmektedir.

OGTT₀-OGTT₁'deki veriler karşılaştırıldığında; OGTT₁'de glukoz, insülin, NT ve hs-CRP istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekken (sırasıyla, p<0.001, p<0.001, p<0.001 ve p=0.001), potasyum ve NO seviyeleri ise anlamlı derecede daha düşüktü (p<0.001). Ancak sodyum düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05).

OGTT₀-OGTT₂'deki veriler karşılaştırıldığında; OGTT₂'de glukoz, insülin, NT ve hs-CRP istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekken (sırasıyla, p<0.001, p<0.001, p<0.001 ve p=0.026), potasyum, NO seviyeleri ise anlamlı derecede daha düşüktü (p<0.001). Ancak sodyum düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05).

OGTT₁-OGTT₂'deki veriler karşılaştırıldığında; OGTT₁'de glukoz, insülin, ve hs-CRP istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekken (sırasıyla, p<0.001, p<0.001, ve p=0.029), NO seviyeleri ise anlamlı derecede daha düşüktü (p=0.004). Ancak sodyum, potasyum ve NT düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05).

Tablo 6. OGTT₀, OGTT₁ ve OGTT₂ sırasındaki ortalama glukoz, potasyum, sodyum, insülin, NO, NT ve hs-CRP seviyelerinin karşılaştırılması

Parametreler	OGTT ₀ n=71	OGTT ₁ n=71	OGTT ₂ n=71	p	p*	p**
Glukoz (mg/dl)	80.2±9.9	127.1±41.8	101.9±33.3	<0.001	<0.001	<0.001
Potasyum (mmol/L)	4.5±0.3	4.2±0.3	4.2±0.3	<0.001	<0.001	0.427
Sodyum (mmol/L)	141.4±1.9	141.1±1.9	141.4±1.9	0.125	0.194	0.125
İnsülin (µUI/mL)	11.4±7.8	80.7±68.2	49.2±42.5	<0.001	<0.001	<0.001
NO (µmol/L)	35.2±18.1	14.4±13.7	17.1±14.2	<0.001	<0.001	0.004
NT (ng/ml)	0.8±0.5	1.6±0.7	1.5±0.5	<0.001	<0.001	0.451
hs-CRP (mg/l)	1.7±1.6	1.9±1.7	1.8±1.7	0.001	0.026	0.029

OGTT₀, oral glukoz tolerans testi açlık; OGTT₁, oral glukoz tolerans testi 1. saat; OGTT₂, oral glukoz tolerans testi 2. saat; NO, nitrik oksid; NT, nitrotirozin; hs-CRP, high sensitive CRP

p, OGTT₀-OGTT₁ sırasındaki biyokimyasal parametrelerin istatistiksel karşılaştırılması

p*, OGTT₀-OGTT₂ sırasındaki biyokimyasal parametrelerin istatistiksel karşılaştırılması

p**, OGTT₁-OGTT₂ sırasındaki biyokimyasal parametrelerin istatistiksel karşılaştırılması

4.3. Korelasyon Analizi

Açlık glukoz (glukoz₀) ve insülin (insülin₀) seviyeleri ile demografik, biyokimyasal veriler ve KIMK arasındaki korelasyon Tablo 7’de görülmektedir.

Glukoz₀ ile yaş, sistolik KB, diyastolik KB seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptanırken (sırasıyla; r=0.48, p<0.001; r=0.28, p=0.017; r=0.25, p=0.035), VKİ, lipid profili, HbA1c, homosistein ve KIMK arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (p>0.05).

İnsülin₀ ile yaş arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanırken (r=0.28, p=0.017), VKİ, sistolik KB, diyastolik KB, lipid profili, HbA1c, homosistein ve KIMK arasında ise anlamlı korelasyon saptanmadı (p>0.05).

Tablo 7. Glukoz₀ ve insülin₀ seviyeleri ile demografik veriler, KIMK ve biyokimyasal veriler arasındaki korelasyon

Parametreler	Glukoz ₀		İnsülin ₀	
	r	p	r	p
Yaş (yıl)	0.48	<0.001	0.28	0.017
VKİ (kg/m ²)	0.20	0.092	0.16	0.182
Sistolik KB (mmHg)	0.28	0.017	0.14	0.287
Diyastolik KB	0.25	0.035	0.21	0.072
LDL (mg/dl)	0.18	0.125	0.08	0.485
HDL (mg/dl)	0.03	0.755	-0.13	0.248
TG (mg/dl)	0.14	0.239	0.13	0.270
T. kolesterol (mg/dl)	0.03	0.798	0.01	0.914
HbA1c (%)	0.18	0.124	0.12	0.301
Homosistein (Umol/L)	0.18	0.125	0.22	0.060
KIMK (cm)	0.17	0.179	0.14	0.241

Glukoz₀, açlık glukoz; İnsülin₀, açlık insülin; KIMK, karotis intima media kalınlığı; VKİ, vücut kitle indeksi;KB, kan basıncı; LDL, düşük dansiteli lipoprotein; HDL, yüksek dansiteli lipoprotein; TG, trigliserit;HbA1c, hemoglobin A1c

OGTT sırasındaki [açlık (0), 1 ve 2. saat] glukoz ve insülin seviyeleri ile sodyum, potasyum, NO, NT ve hs-CRP seviyeleri arasındaki korelasyon Tablo 8’de görülmektedir.

OGTT 0. saat (açlık):

Glukoz₀ ile potasyum₀ arasında pozitif korelasyon ($r=0.28$, $p=0.016$) saptanırken, insülin₀ ile sodyum₀, potasyum₀, NO₀, NT₀, hs-CRP₀ arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0.05$)

OGTT 1. saat:

Glukoz₁ ile potasyum₁, NT₁, hs-CRP₁ arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanırken (sırasıyla; $r=0.28$, $p=0.017$; $r=0.34$, $p=0.003$; $r=0.31$, $p=0.007$), sodyum₁ ve NO₁ ile anlamlı negatif korelasyon saptandı (sırasıyla; $r=-0.34$, $p=0.003$; $r=-0.28$, $p=0.015$). İnsülin₁ ile potasyum₁ arasında anlamlı negatif korelasyon saptanırken($r=-0.29$, $p=0.014$), NO₁ ile istatistiksel olarak sınırdan anlamlı negatif korelasyon saptandı ($r=-0.22$, $p=0.057$).

OGTT 2. saat:

Glukoz₂ ile hs-CRP₂ arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon saptanırken (r=0.26, p=0.025), sodyum₂ ile arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı (sırasıyla; r=-0.29, p=0.011). İnsülin₂ ile ise sadece sodyum₂ arasında istatistiksel olarak sınırda anlamlı negatif korelasyon saptandı (r=-0.23, p=0.050).

Tablo 8. OGTT sırasındaki [açlık (0), 1 ve 2. saat] glukoz ve insülin seviyeleri ile sodyum, potasyum, NO, NT ve hs-CRP arasındaki korelasyon

Parametre ler	Glukoz ₀		Glukoz ₁		Glukoz ₂		İnsülin ₀		İnsülin ₁		İnsülin ₂	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Sodyum ₀	-0.14	0.227	-	-	-	-	-0.7	0.514	-	-	-	-
Sodyum ₁	-	-	-0.34	0.003	-	-	-	-	-0.12	0.302	-	-
Sodyum ₂	-	-	-	-	-0.29	0.011	-	-	-	-	-0.23	0.050
Potasyum ₀	0.28	0.016	-	-	-	-	0.06	0.599	-	-	-	-
Potasyum ₁	-	-	0.28	0.016	-	-	-	-	-0.29	0.014	-	-
Potasyum ₂	-	-	-	-	0.01	0.903	-	-	-	-	-0.12	0.297
NO ₀	-0.15	0.186	-	-	-	-	-0.09	0.409	-	-	-	-
NO ₁	-	-	-0.28	0.015	-	-	-	-	-0.22	0.057	-	-
NO ₂	-	-	-	-	-0.16	0.158	-	-	-	-	-0.203	0.090
NT ₀	0.20	0.081	-	-	-	-	0.09	0.419	-	-	-	-
NT ₁	-	-	0.34	0.003	-	-	-	-	0.15	0.208	-	-
NT ₂	-	-	-	-	0.09	0.455	-	-	-	-	-0.05	0.681
hs-CRP ₀	0.17	0.140	-	-	-	-	0.32	0.006	-	-	-	-
hs-CRP ₁	-	-	0.31	0.007	-	-	-	-	0.09	0.455	-	-
hs-CRP ₂	-	-	-	-	0.26	0.025	-	-	-	-	0.17	0.154

OGTT, oral glukoz tolerans testi; NO₀, OGTT öncesi nitrik oksid; NO₁; OGTT 1. saat nitrik oksit; NO₂; OGTT 2. saat NO; NT₀, OGTT öncesi nitrotirozin; NT₁; OGTT 1. saat nitrotirozin; NT₂, OGTT 2. saat nitrotirozin; hs-CRP₀, OGTT öncesi high sensitive CRP; hs-CRP₁, OGTT 1. saat high sensitive CRP; hs-CRP₂, OGTT 2. saat high sensitive CRP

Çalışmaya dahil edilen bireylerin OGTT öncesi, 1. saat ve 2. saatteki tüm sodyum, potasyum, glukoz ve insülin seviyelerinin NO, NT ve hs-CRP ile korelasyon analizi Tablo 9’da gösterilmiştir. Buna göre potasyum seviyeleri ile NO arasında anlamlı pozitif korelasyon (r=0.21, p=0.002), NT ve hs-CRP ile negatif korelasyon saptandı (sırasıyla;r=-0.19, p=0.005, -0.20, p=0.003). Sodyum ve NO arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (r=0.006, p=0.19). Glukoz ile NO arasında negatif korelasyon (r=-0.38, p<0.001), NT ve hs-CRP ile pozitif korelasyon (sırasıyla; r=0.41, p<0.001 ve r=0.24, p<0.001) saptanırken, insülin ile NO arasında negatif korelasyon

($r=-0.37$, $p<0.001$), NT ve hs-CRP arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla; $r=0.31$, $p<0.001$ ve $r=0.12$, $p<0.001$).

Tablo 9. Çalışmaya dahil edilen bireylerin tüm sodyum, potasyum, glukoz ve insülin seviyelerinin NO, NT ve hs-CRP ile korelasyon analizi (n=213)

	NO n=213	NT n=213	hs-CRP n=213
Potasyum (n=213)			
r	0.21	-0.19	-0.20
P	0.002	0.005	0.003
Sodyum (n=213)			
r	0.19	-0.12	-0.02
P	0.006	0.087	0.742
Glukoz (n=213)			
r	-0.38	0.41	0.24
P	<0.001	<0.001	<0.001

NO, nitrik oksid; NT, nitrotirozin; hs-CRP, high sensitive CRP

5. TARTIŞMA

Diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, iskemik inme gibi kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörüdür (1). Prediyabetik dönemler olan BAG ve BGT durumları da artmış kardiyovasküler riskle ilişkilidir (8,61). Ayrıca Diyabet Epidemiyoloji: Avrupa Tanı Kriterlerinin Analizi (DECODE) çalışmasına göre, oral glukoz yükleme sırasındaki 2. saat glukoz seviyeleri normoglisemik aralıklar içinde bile olsa artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili bulunmuştur (62).

Hipergliseminin diyabet ve prediyabetli hastalarda ED'ye neden olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (3,61). Ancak sağlıklı bireylerde oral glukoz yükleme sonrası oluşan glisemik değişikliklerin ED'ye etkileri hala çelişkili sonuçlar nedeniyle belirsizdir (8-13,63). Bu nedenle biz bu çalışmada ED göstergeleri olan NO, NT ve hs-CRP'i kullanarak oral glukoz yükleme sırasındaki glukoz ve insülin dalgalanmalarının endotel fonksiyonuna olan etkilerini değerlendirdik.

Endotel, vasküler homeostazın düzenlenmesinde anahtar rol oynar. Sadece bariyer fonksiyonu görmez aynı zamanda aktif sinyaller üretir (6). Endotelyal disfonksiyon, kardiyovasküler olaylar için uzun süreli risklere yol açan, aterosklerozun doğal seyri içerisinde erken patolojik bir süreç olarak tanımlanmaktadır. Endotelyal disfonksiyon aniden oluşmaz, zamanla dereceli olarak gelişen bir süreçtir ve sağlıklı veya hastaliksız bireylerde bile mevcut olabilir(2,64,65).

Postprandiyal hipergliseminin ED'ye hangi yolla neden olduğu tam olarak bilinmemektedir. Hipergliseminin ED'ye oksidatif stres, azalmış NO seviyeleri, bozulmuş vazodilatasyon ve artmış ileri glikasyon son ürünleri gibi mekanizmalarla neden olduğu ileri sürülmektedir (66-69). Oksidatif stres ED'nin önemli nedenlerinden biridir. Oksidatif stres, pro-oksidan (reaktif oksijen türleri ve reaktif nitrojen türleri) ile anti-oksidan savunma mekanizması arasındaki hassas dengenin, pro-oksidan ve oksidan maddelerin lehine kayması olarak tanımlanır (70). İn vitro yapılan çalışmalarda hipergliseminin süperoksid anyonlar gibi serbest oksijen radikallerini artırdığı ileri sürülmüştür (68). Ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri de endotel kaynaklı NO'ı inaktive eder ve endotelyal hücre hasarına neden olabilir. Normal vasküler fizyolojide NO, inflamasyon, hücresel büyüme ve trombozu inhibe ederek damar duvarının korunmasında anahtar rol oynar. NO, sitotoksositeye cevap olarak nitratlanarak oksidan

maddelere dönüşür. Süperoksit anion radikalleri ile NO'nin reaksiyonu peroxinitrit (ONOO-) oluşumuna neden olur ve peroxinitritte birçok molekülü oksidize eder. Nitrotirozin, tirozinin oksidasyonu ile oluşur ve peroxinitritin (oksidatif hasar) ölçümünde kullanılan bir göstergedir (71). Oksidatif stresle ilişkili bir durum olan diyabette artmış plazma NT seviyeleri bildirilmiştir (72-76). Bununla beraber çalışmaların çeşitliliği nedeniyle önceki veriler çelişkilidir. Bazı otörler diyabetik ve kontrol grubu arasında NT seviyeleri açısından anlamlı farklılık saptamamıştır (77,78). Diğer otörler ise hem açlık hem de postprandial NT düzeyinin diyabetik hastalarda arttığını bildirmişler ve glisemideki akut artışlarında NT seviyelerini artırdığını bildirmişlerdir (72-75). Bizim çalışmamızda ise oral glukoz yükleme öncesi ile 1. ve 2. saatteki NT seviyeleri anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Ayrıca açlık glukoz seviyeleri ile açlık NT seviyeleri arasında herhangi bir ilişki saptanmazken, 1. saat glukoz (glukoz₁) ile 1. saat NT (NT₁) arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. İnsülin ve NT arasında ise hem açlık hem de glukoz yükleme sonrası seviyeler arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Bu nedenle biz glukoz yükleme sonrası hiperinsülinemiden çok glisemik dalgalanmaların endotelial oksidatif hasara olabileceğini düşündük.

Tip 1 ve Tip 2 DM'de yapılan birçok çalışmada, hiperglisemi ile bozulmuş endotelial bağımlı vazodilatasyon ve artmış oksidatif stres arasında ilişki bulunmuştur (79,80). Ayrıca oral glukoz yüklemeye indüklenen postprandial hipergliseminde normal glukoz toleransı olan bireylerde bile akut oksidatif strese neden olabileceği bildirilmektedir (10,81-83). İlk kez Williams ve ark (11), diyabeti olmayan bireylerde glukoz klemp yöntemiyle indüklenen 6 saatlik hipergliseminin (16.7 mmol/L) bozulmuş endotel bağımlı vazodilatasyona neden olduğunu göstermişlerdir. Benzer bulgular octreotide verilerek insülin salınımı bloke edilerek oluşturulan hiperglisemi durumunda da gösterilmiştir. Son zamanlarda postprandial glukozdaki hafif artışlarda bile endotelial fonksiyonların değişebileceği gösterilmiştir. Örneğin, Akbari ve ark. (12), diyabeti olmayan sağlıklı kişilerde 75 gr oral glukoz yükleme sonrası brakial arterin akım aracılı dilatasyonunda (FMD) azalma olduğunu bildirmişlerdir. Benzer olarak Kawano ve ark. (10), normal glukoz toleranslı, BGT ve DM'li kişilerde oral glukoz yüklemenin 1. saatinde FMD'nin azaldığını göstermişlerdir. Bununla beraber postprandial bozulmanın derecesi BGT ve DM'lilerde normal glukoz toleransı olanlardan daha fazla bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca FMD ve plazma glukozu

arasında negatif korelasyon bildirilmiş ve bunun sonucunda da artmış glukoz seviyeleri ve ED arasında ilişki olduğu ileri sürülmüştür. Title ve ark.(9) da, oral glukoz yüklemenin 2. saatinde FMD'nin önemli derecede azaldığını ve 4. saatte bazal duruma geri döndüğünü bildirdiler. Hanefeld ve ark. (84) da, tekrarlanan ani glukoz piklerinin oksidatif stres ve ED yoluyla aterogenezi stimüle edebileceğini ileri sürmüştür. Brakial arter FMD'si endotelial NO'nun salınımına bağlıdır (85). Bu nedenle bu bulgular oral glukoz yüklemenin ya NO yapımını azaltarak ya da NO inaktivasyonunu artırarak NO'da geçici bir azalmaya yol açabileceğini desteklemektedir. Bizim çalışmamızda da NO seviyelerinin oral glukoz yüklemeyi takiben 1. saat ve 2. saatte anlamlı derecede azalması bu durumu desteklemektedir. Ayrıca çalışmamızda oral glukoz yükleme sonrası 1. ve 2. saat glukoz ve NO seviyeleri arasında anlamlı negatif ilişki saptanması postprandiyal hipergliseminin NO-bağımlı endotelial vazodilatasyonu olumsuz etkileyerek ED'ye neden olabileceğini desteklemektedir.

CRP, kardiyovasküler hastalıklarda en iyi çalışılan inflamatuvar biyomarkerdir. CRP akut faz proteinidir ve bir sistemik inflamasyon göstergesidir (86). İnfeksiyon, yaralanma ve diğer inflamatuvar uyaranlara cevap olarak artar. Ayrıca, CRP aterogenezin inflamatuvar sürecinde de direkt olarak rol alır (87,88). Son zamanlarda kardiyovasküler hastalıkların açlık hiperglisemisinden ziyade postprandiyal hiperglisemiyle daha güçlü bir ilişkiye sahip olduğu ileri sürülmektedir (8,89-92). Ancak bunun nedeni tam olarak bilinmemektedir. Birçok çalışmada hiperglisemi piklerinin sirkülasyondaki proinflamatuvar sitokin seviyelerini artırdığı gösterilmiştir (7). Festa ve ark. (93), artmış serum CRP seviyeleri ile oral glukoz yükleme sonrası oluşan glisemi arasında güçlü ilişki olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da hs-CRP seviyeleri oral glukoz yüklemeyi takiben 1. saat ve 2. saatte bazale göre anlamlı derecede yüksekti. Ayrıca çalışmamızda oral glukoz yükleme sonrası 1. ve 2. saat glukoz ve hs-CRP seviyeleri arasında anlamlı negatif ilişki saptadık. Biz bu nedenle postprandiyal hipergliseminin neden olduğu ED'de hs-CRP'nin de bir marker olabileceğini düşünmekteyiz.

Hiperhomosisteinemi artmış plazma homosistein seviyeleri olarak tanımlanmaktadır (normal homocysteine seviyesi; 4-12.3 $\mu\text{mol/l}$). Hiperhomosisteinemi kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür ve ED ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (94). 15-25 $\mu\text{mol/l}$ seviyelerindeki artmış homosistein düzeyi koroner arter hastalığı, strok, venöz tromboz ile ilişkili bulunmuştur (95).

Hiperhomosisteineminin oksidatif stresi artırarak ve direkt endotel hücre hasarı yaparak ED yaptığı da bilinmektedir (54). Biz çalışmamızda postprandiyal homosistein seviyelerini değerlendirmedik. Ancak çalışmamızda OGTT öncesi bakılan homosistein seviyeleri ile açlık glukoz seviyeleri arasında da herhangi bir ilişki saptamadık. Bunun nedeni çalışma grubundaki ortalama homosistein seviyesinin (14.4 ± 7.8) normal referans aralıkları içinde olması olabilir.

Karotis intima media kalınlığı da erken ateroskleroza gösteren iyi bir göstergedir. Birçok klinik ve epidemiyolojik çalışmada KIMK'in, kardiyovasküler hastalıkların morbidite ve mortalitesini tahminde bağımsız bir faktör olduğu gösterilmiştir (96,97,98). Ayrıca birkaç çalışmada normal glukoz toleranslı bireylerde oral glukoz yükleme sonrası oluşan glisemik değişiklikler ve KIMK arasında ilişki olduğu da bildirilmiştir (99). Bizim çalışmamızda OGTT sırasındaki (1. ve 2. saat) glisemik değişikliklerle KIMK arasındaki ilişki değerlendirilmedi. Ancak OGTT öncesi bakılan açlık glukoz, insülin ve HbA1c seviyesi ile KIMK arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Bunun nedeni çalışma grubumuzun normoglisemik sağlıklı bireylerden oluşması olabilir.

Diyabetik hastalarda akut hiperglisemi potasyum seviyelerini artırmaktadır ve bu etki muhtemelen intraselüler ve ekstraselüler sıvı kompartmanları arasındaki osmotik dağılımdan kaynaklanmaktadır. Bunun dışında Tip 2 diyabetik hastalardaki plazma potasyumundaki artışın bir başka nedeni, insülinin uyardığı potasyum transportuna 'end organ direnci=insülin direnci' gelişmesi ile ilişkili görünmektedir. Ayrıca hiperglisemi aldosteronu baskılayarak sodyum seviyelerinin azalmasına ve potasyum seviyelerinin artmasına neden olabilir (100). Hochberg ve ark (101), oral glukoz yükleme sonrası plazma renin aktivitesinde değişiklik olmadığını, aldosteron seviyelerinin ise baskılandığını gösterdiler. Rosenstock ve ark. (100) ise, normal bireylere göre diyabetiklerde oral glukoz sonrası aldosteronun daha fazla baskılandığını bildirmişlerdir. Biz çalışmamızda OGTT 1. ve 2. saatte potasyum seviyelerini normal sınırlar içerisinde kalmakla birlikte bazale göre anlamlı düzeyde daha düşük saptadık ($p < 0.001$). Bu durum oral glukoz yüklemesi sonrası insülin seviyelerinin artmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. OGTT 1. saat sırasındaki glukoz ve potasyum seviyeleri arasında ise anlamlı pozitif korelasyon, glukoz ve sodyum arasında ise negatif korelasyon saptadık. Bunların nedeni oral glukoz yükleme sonrası akut hipergliseminin aldosteron seviyesini baskılaması olabilir. Ancak çalışmamızda aldosteron seviyeleri

değerlendirilmedi. Sodyum ve potasyum seviyelerindeki bu değişikliklerin ED'ye etkisini değerlendirdiğimizde ise; potasyum seviyeleri ile NT ve CRP arasında anlamlı negatif ilişki, NO arasında ise pozitif ilişki saptadık. Ayrıca sodyum seviyeleri ile NO seviyeleri arasında da anlamlı pozitif ilişki olduğunu gördük. Bu nedenle biz oral glukoz yükleme sonrası sodyum ve potasyum seviyelerindeki bu değişikliklerin endotel fonksiyonlarını etkileyebileceğini düşündük.

Sonuç olarak, bu çalışma sağlıklı bireylerde OGTT sırasında oluşan glisemik dalgalanmaların NO, NT ve hs-CRP seviyelerini etkileyerek endotel fonksiyonlarını değiştirebileceğini gösterdi. Ayrıca OGTT sırasındaki sodyum ve potasyum seviyelerindeki değişikliklerin de endotel fonksiyonunu etkileyebileceğini düşündürdü. Ancak biz bu konunun aydınlatılması için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Bonora E, Muggeo M: Postprandial blood glucose as a risk factor for cardiovascular disease in Type II diabetes: the epidemiological evidence *Diabetologia* 2001, 44:2107–2114
2. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ: Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circ* 2007, 115:1285–1295
3. Feener EP, King GL: Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: role in cardiovascular disease. *Heart Fail Monit* 2001, 1:74–82
4. Cersosimo E, DeFronzo RA: Insulin resistance and endothelial dysfunction: the road map to cardiovascular diseases. *Diabetes Metab Res Rev* 2006,22:423–436
5. Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK, et al. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation* 1998;97:1695–701
6. Vita JA, Keaney JF. Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk? *Circulation*. 2002;106:640 – 642
7. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, Quagliari L, Ceriello A, Giugliano D: Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation* 2002, 106:2067-2072
8. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A: Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose: the funagata diabetes study. *Diabetes Care* 1999, 22:920–924.

9. Title LM, Cummings PM, Giddens K, Nassar BA: Oral glucose loading acutely attenuates endothelium-dependent vasodilation in healthy adults without diabetes: an effect prevented by vitamins C and E. *J Am Coll Cardiol* 2000, 36:2185–2191
10. Kawano H, Motoyama T, Hirashima O, Hirai N, Miyao Y, Sakamoto T, Kugiyama K, Ogawa H, Yasue H: Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 1999, 34:146–154
11. Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK, Ting HH, Roddy MA, Simonson DC, Creager MA: Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circ* 1998, 97:1695–1701
12. Akbari CM, Saouaf R, Barnhill DF, Newman PA, LoGerfo FW, Veves A: Endothelium-dependent vasodilatation is impaired in both microcirculation and macrocirculation during acute hyperglycemia. *J Vasc Surg* 1998, 28:687–694
13. Ceriello A, Taboga C, Tonutti L, Quagliaro L, Piconi L, Bais B, Da Ros R, Motz E: Evidence for an independent and cumulative effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on endothelial dysfunction and oxidative stress generation: effects of short- and long-term simvastatin treatment. *Circ* 2002, 106:1211–1218
14. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014; 37: s81-90.
15. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas* 6th edition. 2013; s32-34
16. Green A, Christian Hirsch N, Pramming SK. The changing world demography of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2003; 19: s3-7.

17. Satman I, Yilmaz T, Sengul A et al. Population-based study of Diyabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002; 25: s1551-1556.
18. Satman I, Omer B, Tutuncu Y et all. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European Journal Of Epidemiology*. 2013; 28: s169-180
19. Yenigün M. Her Yönüyle Diyabetes Mellitus. 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 2001;51-61, 63-67, 69-81, 215-17
20. Groop LC, Widen E, Ferrannini E. İnsulin resistance and insulin deficiency in pathogenesis of type 2 diabetes 1993;36:1326-31
21. De Fronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. In: Alberti KGMM, Zimmet P, De Fronzo RA, Keen H (eds), *International Textbook of Diabetes Mellitus*. Second edition. Chichester, John Wiley & Sons Ltd. 1997;81:635-89
22. DeFronzo RA. The triumvirate: beta cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1998; 37: 667
23. Yılmaz T. Tıp 1 Diyabetes Mellitus: İmamoğlu Ş (editör) *Diyabetes Mellitus*. 1. Baskı. İstanbul: Deomed Yayıncılık; 2006; s55-60
24. Gündoğdu S, Acbay O.: Tıp 2 Diyabetin evreleri ve takip kriterleri. *Aktüel Tıp Dergisi* 1996, 8: 557-559
25. TEMD (Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği) *Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı , Tedavi ve İzlem Klavuzu*; 2013 ; s 25-26
26. TEMD (Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği) *Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı , Tedavi ve İzlem Klavuzu*; 2013 ; s 29

27. Marshall SM, Flyvbjerg A. Prevention and early detection of vascular complications of diabetes. *BMJ* 2006; 333: s475-480
28. TEMD (Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği) Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu; 2013; s107-119
29. TEMD (Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği) Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu; 2013; s 41
30. Avcı E, Çakır E. Diyabetes Mellitusun Mikrovasküler Komplikasyonu: Diyabetik Nefropati, *Selçuk Tıp Dergisi*. 2014; 30: s15-18
31. Kurt M, Atmaca A, Gürlek A. Diyabetik nefropati: *Hacettepe Tıp Dergisi*. 2004; 35: s12- 17
32. Araz M, Yılmaz N, Güngör K et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and microvascular complications in Turkish type 2 diabetic patients *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2001; 54: s95-104
33. Yenigün M, Altuntaş M. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. *Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul*. 2001; s417-466
34. UKPDS Group. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. *British Medical Journal*, 2000; 321: s405-412
35. Tekeşin,A, Doğan B, Yağız O, Polat H. Tip 2 Diyabetli Hastalarda Serebrovasküler Hastalık ile HbA1c Seviyeleri Arasındaki Korelasyon; *İstanbul Med J* 2014; 15:s 40-42
36. G. M. Reaven ve A. Laws, *Insulin resistance: the metabolic syndrome X*, Totowa, New Jersey; pp. 51-72: Humana Press Inc, 1999

37. Siflinger-Birboim A. Regulation of endothelial permeability by second messengers. *New Horiz*, 1996;4(1):87-98
38. Bombeli T, Mueller M, Haeberli A. Anticoagulant properties of the vascular endothelium. *Thromb Haemost*, 1997;77(3):408-423
39. Katusic ZS. Superoxide anion and endothelial regulation of arterial tone. *Free Radic Biol Med*, 1996;20(3):443-448
40. Shimokawa H. Primary endothelial dysfunction: atherosclerosis. *J Mol Cell Cardiol*, 1999;31:23–37
41. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003;23(2):168-175
42. http://www.hivandhepatitis.com/0_images2009/endothelial.jpg Erişim tarihi: 2.11.2009
43. Yenigün M. Her Yönüyle Kardiyovasküler Diyabet. 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 2010; s 457-458
44. Caballero AE. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: A road to diabetes and heart disease. *Obesity Research* 2003; 11:1278- 1289
45. Kılınç A, Kılınç K, Nitrik oksitin fonksiyonları ve toksik etkileri. Ankara: Palme Yayınevi;2003.p.1-56
46. Alonso D, Serrano J, Rodriguez I, Ruiz-Cabello J, Fernandez AP, Encinas JM, Castro-Blanco S, Bentura ML, Santacana M, Richart A, Fernandez-Vizarra P, Uttenthal LO, Rodrigo J. (2002) Effects of oxygen and glucose deprivation on the expression and distribution of neuronal and inducible nitric oxide synthases and on protein nitration in rat cerebral cortex. *J Comp Neurol*.443:183-200.)

47. Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. C-reactive protein: Risk marker or mediator in atherothrombosis? *Hypertension*, 2004(44):6-11
48. Calabro P, Willerson JT, Yeh ET. Inflammatory cytokines stimulated c-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation*, 2003;(108):1930- 1932
49. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 1999;340:115-126
50. Ridker PM. Clinical application of c-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*, 2003;107:363-369
51. Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, Shaul P, Jialal I. Demonstration that C-reactive protein decreases e-NOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation*, 2002;(106):1439-1441
52. Verma S, Li SH, Badiwala MV, Weisel RD, Fedak PW. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation*, 2002;(105):1890-1896
53. Selhub J, Jacques P, Wilson P, Rush D. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA*, 1993;270:2693-2698
54. Akgul EO. ADMA ve Homosistein İlişkisi. 1. Ulusal Homosistein ve ADMA Sempozyumu, Mersin, 2005
55. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med*, 1998; 338(15):1042-1050

56. Stuhlinger MC, Stanger O. Asymmetric dimethyl-L-arginine (ADMA): A possible link between homocyst(e)ine and endothelial dysfunction. *Curr Drug Metab*, 2005;6:3–14
57. Graham IM, Daly LE, Refsum HM. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: The European Concerted Action Project. *JAMA*, 1997;(277):1775- 1781
58. Mukherjee D. Carotid artery intima-media thickness: indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor modification. *Am Heart J* 2002; 144: 753-9
59. Mayet J. Is carotid artery intima-media thickening a reliable marker of early atherosclerosis? *J Cardio-vasc Risk* 2002; 9: 77- 81
60. O’Leary DH, Polak JF. Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol* 2002;90:18L-21L
61. Kim SH, Park KW, Kim YS, Oh S, Chae IH, Kim HS, Kim CH: Effects of acute hyperglycemia on endothelium-dependent vasodilation in patients with diabetes mellitus or impaired glucose metabolism. *Endothelium* 2003,10:65–70
62. Ning F, Tuomilehto J, Pyorala K, Onat A, Soderberg S, Qiao Q et al. Cardiovascular disease mortality in Europeans in relation to fasting and 2-h plasma glucose levels within a normoglycemic range. *Diabetes Care* 2010; 33: 2211–2216
63. Siafarikas A, Watts K, Beye P, Jones TW, Davis EA, Green DJ: Lack of effect of oral glucose loading on conduit vessel endothelial function in healthy subjects. *Clin Sci(Lond)* 2004, 107:191–196
64. Hanson M, Gluckman P: Endothelial dysfunction and cardiovascular disease: the role of predictive adaptive responses. *Heart* 2005, 91:864–866

65. Sherman DL, Loscalzo J: Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Cardiologia* 1997, 42:177–187
66. Tesfamariam B, Cohen RA. Free radicals mediate endothelial cell dysfunction caused by elevated glucose. *Am J Physiol* 1992;263:H321–6
67. Graier WF, Simecek S, Kukovetz WR, Kostner GM. High D-glucose-induced changes in endothelial Ca²⁺/EDRF signaling are due to generation of superoxide anions. *Diabetes* 1996;45:1386–95
68. Cosentino F, Hishikawa K, Katusic ZS, Luscher TF. High glucose increases nitric oxide synthase expression and superoxide anion generation in human aortic endothelial cells. *Circulation* 1997;96:25–8
69. Du X, Stocklauser-Farber K, Rosen P. Generation of reactive oxygen intermediates, activation of NF-kappaB and induction of apoptosis in human endothelial cells by glucose: role of nitric oxide synthase? *Free Radic Biol Med* 1999;27:752–63
70. Sies H. Oxidative stress: from basic research to clinical application. *Am. J. Med.* 1991;91:31-38
71. Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. *Am J Physiol* 1996; 271: C1424–1437
72. Ceriello A, Mercuri F, Quagliaro L, Assaloni R, Motz E, Tonutti L et al. Detection of nitrotyrosine in the diabetic plasma: evidence of oxidative stress. *Diabetologia* 2001; 44: 834–838
73. Marfella R, Quagliaro L, Nappo F, Ceriello A, Giugliano D. Acute hyperglycemia induces an oxidative stress in healthy subjects. *J Clin Invest* 2001; 108: 635–636

74. Ceriello A, Quagliaro L, Catone B, Pascon R, Piazzola M, Bais B et al. Role of hyperglycemia in nitrotyrosine postprandial generation. *Diabetes Care* 2002; 25: 1439–1443
75. Hoeldtke RD, Bryner KD, McNeill DR, Hobbs GR, Riggs JE, Warehime SS et al. Nitrosative stress, uric acid, and peripheral nerve function in early type 1 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 2817–2852
76. Koo JR, Vaziri ND. Effects of diabetes, insulin and antioxidants on NO synthase abundance and NO interaction with reactive oxygen species. *Kidney Internat* 2003; 63: 195–201
77. Pennathur S, Wagner JD, Leeuwenburgh C, Litwak KN, Heinecke JW. A hydroxyl radical-like species oxidizes cynomolgus monkey artery wall proteins in early diabetic vascular disease. *J Clin Invest* 2001;107: 853–860
78. Wang XL, Rainwater DL, Leone A, Mahaney MC. Effects of diabetes on plasma nitrotyrosine levels. *Diabet Med* 2004; 21: 577–580
79. Clarkson P, Celermajer DS, Donald AE, et al. Impaired vascular reactivity in insulin-dependent diabetes mellitus is related to disease duration and low-density lipoprotein cholesterol levels. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:573–9
80. Clarkson P, Celermajer DS, Donald AE, et al. Impaired vascular reactivity in insulin-dependent diabetes mellitus is related to disease duration and low-density lipoprotein cholesterol levels. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:573–9
81. Konukoglu D, Hatemi H, Ozer EM, Gonen S, Akcay T. The erythrocyte glutathione levels during oral glucose tolerance test. *J Endocrinol Invest* 1997;20:471–5

82. Koska J, Syrova D, Blazicek P, et al. Activity of antioxidant enzymes during hyperglycemia and hypoglycemia in healthy subjects. *Ann NY Acad Sci* 1997;827:575–9
83. Ceriello A, Bortolotti N, Crescentini A, et al. Antioxidant defenses are reduced during the oral glucose tolerance test in normal and noninsulin-dependent diabetic subjects. *Eur J Clin Invest* 1998;28:329–33
84. Hanefeld M, Koehler C, Schaper F, Fuecker K, Henkel E, Temelkova-Kurktschiev T. Postprandial plasma glucose is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness in nondiabetic individuals. *Atherosclerosis* 1999;144:229–35
85. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995;91:1314–9
86. Deodhar SD. C-reactive protein: the best laboratory indicator available for monitoring disease activity. *Cleve Clin J Med* 1989;56:126-30
87. Ishikawa T, Hatakeyama K, Imamura T, Date H, Shibata Y, Hikichi Y, Asada Y. Involvement of C-reactive protein obtained by directional coronary atherectomy in plaque instability and developing restenosis in patients with stable or unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2003;91:287-92
88. Inoue T, Kato T, Uchida T, Sakuma M, Nakajima A, Shibasaki M, Imoto Y, Saito M, Hashimoto S, Hikichi Y, Node K. Local release of C-reactive protein from vulnerable plaque or coronary arterial wall injured by stenting. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:239-45
89. Haffner SM. The importance of hyperglycemia in the nonfasting state to the development of cardiovascular disease. *Endocr Rev* 1998;19: 583–592

90. The DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999; 354: 617–621
91. Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, Pyorala K, Pyorala M, Forhan A et al. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 360–367
92. Hanefeld M, Fischer S, Julius U, Schulze J, Schwanebeck U, Schmechel H et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 1996; 39: 1577–1583
93. Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, Haffner SM. C-reactive protein is more strongly related to post-glucose load glucose than to fasting glucose in non-diabetic subjects; the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabet Med.* 2002 Nov;19(11):939-43
94. McCully KS: Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969;56:111–128
95. Arnesen E, Refsum H, Bonna KH, Ueland PM, Forde OH, Nordrehaug JE: Serum total homocysteine and coronary heart disease. *Int J Epidemiol* 1995;24:704–709
96. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 14–22
97. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998; 128:262–269

98. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96:1432–1437
99. Temelkova-Kurktschiev TS, Koehler C, Henkel E, Leonhardt W, Fuecker K, Hanefeld M. Postchallenge plasma glucose and glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA1c level. *Diabetes Care* 2000; 23: 1830–1834
100. Rosenstock J, Loizou SA, Brajkovich IE, Mashiter K, Joplin GF. Effect of acute hyperglycaemia on plasma potassium and aldosterone levels in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*. 1982 Mar;22(3):184-7
101. Hochberg Z, Dickerman Z, Kaufman H, Laron Z. Evaluation of the renin-aldosterone system during hypo- and hyperglycaemia in children and adolescents. *Hormone Res* 1980;12:16-21