



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL SAğLIK
UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**MAKROVASK LER KOMPLİKASYON
GELİşMİş TİP 2 DİYABETES MELLİTUS
HASTALARINDA METABOLİK SENDROM
SIKLIğININ ARAşTIRILMASI**

Dr. Ahmet KADIOğLU

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2018



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL SAğLIK
UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**MAKROVASKÜLER KOMPLİKASYON
GELİşMİş TİP 2 DİYABETES MELLİTUS
HASTALARINDA METABOLİK SENDROM
SIKLIğININ ARAşTIRILMASI**

Dr. Ahmet KADIOğLU

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Esmā GÜLDAL ALTUNOğLU

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden beri bilgi ve tecrübesinden yararlandığım değerli hocam Uzm. Dr. Ahmet Cüneyt Müderrisoğlu'na, tezimin belirlenmesi ve hazırlanmasında yardımcı olan Doç. Dr. Esmâ Güldal Altunoğlu'na ve tüm hocalarıma;

Kardeşim bildiğim, tükenmez enerjisi ve çalışma azmiyle güven veren, dört yılıma keyif ve rahatlık katmış Dr. Servet Emir'e, yol arkadaşlığı ve yol göstericiliğiyle her zaman yanımda olan Dr. Yavuz Karahan'a, hastanede ve hastane dışında vakit geçirmekten zevk aldığım değerli dostum Dr. Uğur Alp Yeşilova ve tababete bakış açımı değiştiren Dr. Hakan Toker'e, bu tezin hazırlanması sürecindeki çabalarını takdir ettiğim Dr. Selman Baran'a, dahiliye uzmanlığını daha çok sevmeme katkı sağlayan Dr. Hüseyin Tarık Yanık'a ve çalışma fırsatı bulduğum tüm hekim, hemşire ve mesai arkadaşlarıma;

Ve bugüne gelmemde en büyük emek sahibi olan canım annem ve babama, maddi ve manevi desteğiyle her zaman yanımda hissettiğim ablama, uzun bir sürenin ardından beraber vakit geçirebildiğim iki yıllık ev arkadaşım kardeşime ve bu zorlu süreçteki motivasyon kaynağım, hayat arkadaşım, sevgili eşime,

Sonsuz teşekkürler

Dr. Ahmet Kadioğlu

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
ÖZET	ix
SUMMARY	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. DİABETES MELLİTUS	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Epidemiyoloji	2
2.1.3. Semptomları ve Tanı Kriterleri	3
2.1.4. Sınıflandırma	5
2.1.5. Tip 2 Diabetes Mellitus	6
2.2. KRONİK KOMPLİKASYONLAR	10
2.2.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar	10
2.2.2. Makrovasküler Komplikasyonlar	12
2.3. METABOLİK SENDROM	15
2.3.1. Tanım	15
2.3.2. Tanı Kriterleri	16
2.3.3. Epidemiyoloji	19
2.3.4. Metabolik Sendrom Bileşenleri	19

3. GEREÇ VE ARAÇLAR.....	26
3.1. HASTALAR.....	26
3.2. İSTATİSTİK	26
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇ.....	39
KAYNAKLAR	40



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Diabetes Mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri	4
Tablo 2. Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması.....	5
Tablo 3. DSÖ Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	16
Tablo 4. NCEP-ATPIII Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	17
Tablo 5. Uluslararası Diyabet Federasyonu Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	18
Tablo 6. TEMD Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	18
Tablo 7. Çalışma verileri.....	27
Tablo 8. Hastaların yaş, cinsiyet, boy ve kilo özellikleri	28
Tablo 9. Hastaların diyabet süresi, esansiyel hipertansiyon ve metabolik sendrom bulguları	28
Tablo 10. Hasta gruplarının özelliklerine göre karşılaştırılması.....	30

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Hasta gruplarındaki metabolik sendrom sıklığı	29
Şekil 2. Hasta gruplarında diyabet süresinin karşılaştırılması ve HT oranları.....	29
Şekil 3. Hasta gruplarında APG ve HbA1c düzeylerinin karşılaştırılması	30
Şekil 4. Hasta gruplarında üre ve kreatinin düzeylerinin karşılaştırılması	31
Şekil 5. Hasta gruplarında ürik asit ve ALT düzeylerinin karşılaştırılması.....	31
Şekil 6. Hasta gruplarında AST ve GGT düzeylerinin karşılaştırılması.....	32
Şekil 7. Hasta gruplarında T.Kolesterol ve LDL düzeylerinin karşılaştırılması.....	32
Şekil 8. Hasta gruplarında Trigliserit ve HDL düzeylerinin karşılaştırılması	33

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADA	: American Diabetes Association
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
APG	: Açlık Plazma Glukozu
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BAG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
CRP	: C-Reaktif Protein
DCCT	: The Diabetes Control and Complications Trial
DM	: Diabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EASD	: European Association for the Study of Diabetes
GFR	: Glomerül Filtrasyon Hızı
GDM	: Gestasyonel Diabetes Mellitus
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
HbA1c	: Glikolize Hemoglobin
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HOMA	: Homeostatic Model Assesment
HPLC	: High Performance Liquid Chromatography
HT	: Hipertansiyon

IDF	: International Diabetes Federation
IFCC	: The International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KB	: Kan Basıncı
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LADA	: Latent Autoimmune Diabetes of Adult
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
METSAR	: Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması
MRFIT	: Multiple Risk Factor Intervention Trial
MS	: Metabolik Sendrom
MODY	: Maturity Onset Diabetes of The Young
NCEP-ATP	: National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel
NHANES	: National Health and Nutrition Examination Survey
NGSP	: National Glycohemoglobin Standardization Program
PAH	: Periferik Arter Hastalığı
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
PURE	: Prospective Urban and Rural Epidemiological Study
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
SVH	: Serebrovasküler Hastalık
TEKHARF	: Türk Erişkinlerinde Kardiyovasküler Hastalık Risk Faktörleri
TEMED	: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

TG	: Triglisericid
TURDEP	: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması
UKPDS	: United Kingdom Prospective Diabetes Study
USG	: Ultrasonografi
VEGF	: Vasküler Endotelyal Growth Factor
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VLDL	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
WHO	: World Health Organization

ÖZET

Amaç: Günümüzde sıklığı giderek artan Tip 2 Diabetes Mellitus (DM) en sık rastlanan endokrin hastalığıdır. Diabetes mellitus, insülin hormon sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli olarak azlığı sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açar. Periferik dokularda insülin yanıtının azalmasıyla başlayan ve beraberinde hipertansiyon, hiperlipidemi ve obezitenin görüldüğü bulgular bütününe ise metabolik sendrom denmektedir. Metabolik sendrom tüm dünyada giderek yaygınlaşan, kardiyometabolik komplikasyonları ile hastanın hayat kalitesini ileri derecede etkilemesinin yanında ülkelerin ekonomisine de ciddi yük getiren bir sorundur. Çalışmamızda ülkemizde son yıllarda diyabetik hastalarda mortalite ve morbitideyi önemli ölçüde belirleyen komplikasyonlar ile bu komplikasyonların gelişimine katkı sağlayan faktörlerden metabolik sendrom birlikteliğine dikkat çekilmek istenmiştir.

Yöntem: Çalışmaya hastanemiz polikliniklerine başvuran 35-82 yaş arası, tip 2 diyabetes mellitus tanılı, makrovasküler komplikasyon gelişmiş 100 hasta ile komplikasyon gelişmemiş 100 hasta dahil edilerek metabolik sendrom yönünden inceleme yapıldı. Gebeler, malignite hikayesi olanlar, son dönem böbrek yetmezliği ve karaciğer yetmezliği olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Bulgular: 100 kadın, 100 erkek (K/E=1) olmak üzere toplam 200 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalamaları 63.2 ± 8.5 iken ortalama diyabet yaşı 10.3 ± 6.0 yıldır. Komplikasyon gelişmiş grupta 73 hastada metabolik sendrom saptanırken, komplikasyon gelişmemiş grupta 59 hastada metabolik sendrom saptandı. İki hasta grubu incelendiğinde makrovasküler komplikasyon gelişmiş grupta metabolik sendrom anlamlı olarak yüksek bulundu.

Sonuç: Çalışmamız sonucunda metabolik sendromun diyabetik hastalarda başta koroner arter hastalığı olmak üzere serebrovasküler ve periferik damar hastalıkları gibi makrovasküler komplikasyonların ortaya çıkmasına yardımcı olduğu kanaatine varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Diyabet, Metabolik Sendrom, Makrovasküler
Komplikasyon



SUMMARY

Aim: Type 2 Diabetes Mellitus (DM) is the most common endocrine disease nowadays. Diabetes mellitus leads to impairment of carbohydrate, protein and fat metabolism resulting in absolute or relative insufficiency of insulin hormone secretion and/or insulin action. Metabolic syndrome is the most common symptom of hypertension, hyperlipidemia, and obesity associated with decreased insulin response in peripheral tissues. Metabolic syndrome is an increasingly common problem throughout the world, with cardiometabolic complications affecting the quality of life of the patient at an advanced stage, as well as a serious burden on the economies of countries. In our study, it is aimed to draw attention to the complications that determine mortality and morbidity in diabetic patients in our country in recent years and the metabolic syndrome together with the factors contributing to the development of these complications.

Method: Metabolic syndrome was investigated in 200 patients with type 2 diabetes mellitus, 100 patients with macrovascular complication, and 100 patients with no complication, aged between 35-82 years who were referred to our outpatient clinics. Patients with pregnancies, malignant histories, end-stage renal insufficiency and liver failure were not included in the study.

Findings: 100 women and 100 men (W/M = 1) were included in the study. The mean age of the patients was 63.2 ± 8.5 years, while the mean age of diabetes was 10.3 ± 6.0 years. Metabolic syndrome was detected in 73 patients in the complicated group and metabolic syndrome in 59 patients without complication. When two groups of patients were examined, metabolic syndrome was significantly higher in the group with macrovascular complication.

Result: In light of these findings, it was concluded that metabolic syndrome helps diabetic patients to develop macrovascular complications such as cerebrovascular and peripheral vascular diseases, especially coronary artery disease.

Keywords: Diabetes, Metabolic Syndrome, Macrovascular Complication

1. GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM) hiperglisemi ile karakterize insülin salınımı, insülinin dokular üzerindeki etkisi veya her ikisinin de bozulmasıyla oluşan metabolik hastalığa verilen isimdir (1).

Diyabet tüm dünyada yaygın olarak görülen ve sıklığı her geçen yıl daha da artan kronik bir sağlık sorunudur. Diyabet vakalarının büyük kısmını oluşturan tip 2 diyabetes mellitus ise genellikle orta, ileri yaşta görülmekle birlikte son yıllarda genç yaşlarda da görülmeye başlanmıştır. Obezitenin artmasıyla birlikte tip 2 diyabetin daha hızlı artması beklenmektedir (2). Bu hastalardaki hiperglisemi ve hipoglisemi sıklığındaki artışların mikrovasküler (diyabetik nefropati, nöropati, retinopati) ve makrovasküler (koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı, hipertansiyon) komplikasyonları arttırdığı yapılan birçok çalışmayla gösterilmiştir (3-5).

Metabolik sendrom ise periferik dokularda insülin yanıtının azalmasıyla başlayan ve hipertansiyon, hiperlipidemi, ve obezitenin görüldüğü bulgular bütününe verilen isimdir. Temelinde insülin direnci yatan metabolik sendrom artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilidir (6). Ülkemizde pek çok gelişmiş ülkede olduğu gibi koroner arter hastalıkları ve serebrovasküler olaylar erişkinlerde ölüm nedenlerinin başında yer almaktadır (7).

Çalışmamızda ülkemizde son yıllarda diyabetik hastalarda mortalite ve morbitideyi önemli ölçüde belirleyen makrovasküler komplikasyonlar ile bu komplikasyonların gelişimine katkı sağlayan faktörlerden metabolik sendrom birlikteliğine dikkat çekilmek istenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUS

2.1.1. Tanım

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren kronik bir metabolizma hastalığıdır (8). Diyabetle ilişkili metabolik bozukluklarda primer rol oynayan etken yetersiz insülin etkisi iken hastalıkla ilişkili komplikasyonlarda en önemli rolü olan etken hiperglisemidir (9). Diyabetteki kronik hiperglisemi özellikle gözler, böbrekler, sinirler, kalp ve kan damarları gibi bazı organlarda uzun dönemde hasar ve yetmezliğe neden olur (10). Hastalığın akut komplikasyon riskini azaltmak ve oldukça pahalı tedavileri olan kronik komplikasyonlardan korunmak için sağlık çalışanlarının ve hastaların sürekli eğitimi gerekmektedir (8).

2.1.2. Epidemiyoloji

Çağımızın en büyük küresel sağlık sorunlarından biri olan DM her yıl daha fazla insanı etkilemekte ve hayatı değiştiren komplikasyonlara neden olmaktadır. Bilinen 415 milyon DM hastasına ilaveten gelecekte bu hastalığa yakalanma riski bulunan 318 milyon kişide de bozulmuş glukoz toleransı (BGT) bulunmaktadır. DM ve komplikasyonları çoğu ülkede başlıca ölüm nedenlerindedir. Diyabetin en yaygın formu tip 2 DM olup kültürel ve toplumsal değişimler ile birlikte görülme sıklığı da giderek artmaktadır (11-14). Yaşam tarzındaki hızlı değişim ile birlikte gelişmiş ve gelişmekte olan toplumların tümünde DM prevalansı hızla artmaktadır. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde ve bu ülkelerden gelişmiş ülkelere göç eden topluluklarda DM epidemisinden bahsedilmektedir (15). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 18 yaş üzerindeki erişkinlerde diyabet prevalansı 1980'lerde %4.7 iken 2014'te %8.5'e yükselmiştir (16). Diabetes mellitus'un prevalansı ve insidansı coğrafi bölge, ırk, etnik gruplara göre farklılık göstermektedir. Japonya en düşük insidansa, İskandinav ülkeleri ise en yüksek insidansa sahiptir (17).

Ülkemizde ise 1997-1998 yıllarında yapılan TURDEP-I'e (Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması) göre tip2 diyabet prevalansı %7,2 bozulmuş glikoz

toleransı (BGT) prevalansı ise %6,7 olarak bulunmuştur (18). 2010 yılında yayımlanan TURDEP-II çalışmasına göre ise tip2 diyabet prevalansı %13,7 bulunmuştur. (19). 2014 yılında yayımlanan PURE çalışmasının sonuçlarına göre ise Türkiye’de diyabet prevalansı %15,5’e ulaşmıştır (20). Elde edilen veriler ışığında diyabetin görülme sıklığının nüfus artışı, yaşam tarzı, obezite ve yaşlanma ile giderek artmakta olduğu gözlenmiştir. Bu ciddi artış ne kadar önemli bir sorunla karşı karşıya olduğumuzu açıkça ortaya koymaktadır (19).

2.1.3. Semptomları ve Tanı Kriterleri

Diyabetin sık görülen semptomları poliüri, polidipsi, polifaji, noktüri, iştahsızlık, halsizlik, çabuk yorulma, açıklanamayan kilo kaybı iken daha az görülen semptomları ağız kuruluğu, tekrarlayan mantar infeksiyonları, kaşıntı ve bulanık görme şeklinde sıralanabilir (8,21).

DM tanı kriterleri aşikâr DM olarak Tablo 1’de gösterilmiştir. Buna göre tanı için bu kriterlerden birinin olması yeterlidir. DM semptomlarının ağır seyretmediği durumlarda, tanının daha sonraki bir gün, tercihen aynı (veya farklı bir) yöntemle doğrulanması gerekmektedir. Eğer başlangıçta iki farklı test yapılmış ve test sonuçları uyumsuz ise sonucu eşik değerin üstünde çıkan test tekrarlanmalı ve sonuç yine diyagnostik ise diyabet tanısı konulmalıdır.

Tanı için 75 g glukoz ile standart oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılması, açlık plazma glukoz (APG)’a göre daha sensitif ve spesifik olmakla birlikte, bu testin aynı kişide günden güne değişkenliğinin yüksek, emek yoğun ve maliyetli olması rutin kullanımını güçleştirmektedir. Diğer taraftan, APG’nin kolay uygulanabilmesi ve ucuz olması klinik pratikte kullanımını arttırmaktadır. Hastalığın aşikâr klinik başlangıcı nedeniyle tip 1 diyabet tanısı için çoğu kez OGTT yapılması gerekmez. Açlık plazma glukozu tek başına kriterleri karşılıyorsa OGTT ‘ye gerek yoktur (8).

Tablo 1. Diabetes Mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri (8)

	Aşık DM	İzole BAG	İzole BGT	BFG+BGT	DM riski yüksek
APG (>8 saat açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2. Saat PG (75 g oral glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Semptomlar	-	-	-	-
Glikolize hemoglobin (HbA1c)***	≥ %6,5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5,7 – 6,4 (39-46 mmol/mol)

* Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile “mg/dl” olarak ölçülür. “Aşık DM” tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken “izole BAG”, “izole BGT” ve “BAG+BGT” için her iki kriterin bulunması şarttır.

** 2006 yılı WHO/IDF raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve BAG: 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir.

*** Standardize metotlarla ölçülmelidir.

HbA1c (Glikolize Hemoglobin) için ise Amerika Birleşik Devletleri’nde tüm laboratuvarların kullandıkları HbA1c ölçüm yöntemlerinin Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı (NGSP) tarafından sertifikalandırılması ve sonuçların Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışmasında (DCCT) kullanılan ve altın standart olarak kabul edilen Yüksek Performanslı Likid Kromatografi (HPLC) yöntemine göre kalibre edilmesi şart koşulmaktadır. Uluslararası Klinik Kimyacılar ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu (IFCC) ile birlikte Amerikan Diyabet Birliği (ADA), Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (EASD) ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) temsilcilerinin oluşturduğu Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi, 2008 yılında DM tanısı için HbA1c kesim noktasını %6,5 (48 mmol/mol) olarak belirlemiştir. TURDEP-II çalışmasında,

HbA1c'ye göre 'Diyabet Riski Yüksek' (HbA1c:%5,7-6,4) kategorisinde tanımlanmış grubun metabolik risk profili, 'Kombine Glukoz Tolerans Bozukluğu' Bozulmuş açlık glukozu ve Bozulmuş glukoz toleransı (BAG + BGT) saptanmış grubun risk profiline yakın ölçüde bozulmuş bulunmuştur. Bu durum göz önüne alındığında, testin tanı amaçlı kullanılmasının, komplikasyonlara daha yatkın kişilerin tanınmasında ve tedavi edilmesinde, ayrıca komplikasyonların önlenmesi veya geciktirilmesi açısından da yarar sağlayacağı açıktır (1, 8, 16, 22, 23).

2.1.4. Sınıflandırma

Amerikan Diyabet Derneğine göre diyabetin sınıflandırılmasında dört klinik tip bulunmaktadır (Tablo 2). Bunlar tip1 diyabet, tip2 diyabet, gestasyonel diyabet ve spesifik diyabet türleridir (1,9,24).

Tablo 2. Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması (8, 1)

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)	
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri	
<p>A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)</p> <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 (Kir 6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu) • Diğerleri <p>B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leprechaunizm • Lipoatrofik diyabet • Rabson-Mendenhall sendromu • Tip A insülin direnci • Diğerleri 	<p>E. İlaç veya kimyasal ajanlar</p> <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 • Statinler • Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar) <p>F. İmmun aracılıklı nadir diyabet formları</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti insülin-reseptör antikorları • "Stiff-man" sendromu • Diğerleri <p>G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar</p>

<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 	<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)
--	---

2.1.5. Tip 2 Diabetes Mellitus

Yüksek mortalite ve morbidite nedeni olan tip 2 DM, prevalansının artması ile giderek daha önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Etiyolojide birçok faktör rol oynasa da genetik faktörler ve insülin direnci ile yakından ilişkilidir. Merkezinde insülin rezistansı ve sekresyon kusuru olan tip 2 DM’de primer defekt tam bilinmese de birçok çalışma insülin direncinin, sekresyon kusurundan önce var olduğunu desteklemektedir (25).

2.1.5.1. Tip 2 DM’nin genel özellikleri

Diyabetin en yaygın formu tip 2 DM’dir. Tüm diyabetli hastaların %90-95’ini oluşturur. İnsülin salınmasında ve insülinin etkinliğinde meydana gelen bozuklukla karakterize bir hastalıktır. Obesite, yaş ve fiziksel inaktivite ile birlikte artış gösteren tip 2 DM’de insülin eksikliğinden ziyade insülin fazlalığı ve insülin direnci görülür. (26). Sıklıkla 30 yaş sonrası ortaya çıkar, ancak obezite artışının sonucu olarak özellikle son 10-15 yılda çocukluk veya adolesan çağlarında ortaya çıkan tip 2 diyabet vakaları artmaya başlamıştır. Genetik yatkınlık oldukça önemlidir ve aile öyküsü arttıkça sonraki nesillerde diyabet riski artar ve hastalık daha erken yaşlara çekilir. Sıklıkla sinsi başlayan ve çoğu hastada başlangıçta hiçbir semptom olmayan tip 2 DM’de hastalar nadiren de olsa bulanık görme, el ve ayaklarda uyuşma ve karıncalanma, ayak ağrıları, tekrarlayan mantar infeksiyonları veya yara iyileşmesinde gecikme nedeniyle hekime başvurabilir (8).

2.1.5.2. Tip 2 DM'nin fizyopatolojisi

Hastalığın başlangıcında, temel patofizyolojik mekanizma periferik dokulardaki insülin direncidir. Adiponektin, TNF alfa, protein 4 gibi proteinlerin periferik dokularda insülin direncine neden olduğu saptanmış olup post reseptör mutasyonların da rolü gösterilmiştir (24). İnsülin hepatik glukoz üretimini, karaciğerde glikoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek baskılar. Ayrıca glukozu kas ve yağ dokusu gibi, periferik dokulara taşıyarak, glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere, okside olmasını sağlar. Diabetes mellitusta insülinin kullanımında ortaya çıkan sorunlar nedeniyle glukoz hücre içine absorbe edilip enerji olarak kullanılamaz. Bu olay sonunda kanda artan glukoz, insülin salgılama mekanizmasını uyarır. Böylece hiperglisemi ve hiperinsülinemi birlikte oluşur. Periferik dokularda (özellikle kas ve yağ dokusunda) insülinin etkisi yetersizdir. Kas ve yağ hücresinde glukoz tutulumu (uptake) azalmıştır (27).

Hastalığın ilerleyen dönemlerinde pankreas kan glukoz düzeyine yetecek kadar insülin salgılayamaz. Karaciğerde glukoz yapımı artar. Hepatik glukoz yapımı artışından insülin sekresyon defekti ve kontr-insülinler hormon sistemleri sorumludur. Açlık plazma glukoz düzeyi 80 mg/dl'den 140 mg/dl'ye yükseldiğinde insülin düzeyi normal sağlıklı bireylere göre 2-2,5 kat artmaktadır. Açlık glukoz düzeyi 140 mg/dl'yi geçtiğinde ise beta hücreleri insülin salgılamasını daha fazla artıramamakta ve insülin salınımı azalmaktadır. Bu dönemden sonra hepatik glukoz yapımı artmaya başlamaktadır (24,27)

2.1.5.3. Tip 2 DM için risk faktörleri

Ülkemizde 40 yaş üzeri toplumun %10'dan fazlasında diyabet bulunduğu için kilosu ne olursa olsun, 40 yaşından itibaren 3 yılda bir, tercihen APG ile diyabet taraması yapılmalıdır. Ancak vücut kitle indeksi (VKİ) ≥ 25 kg/m² olan asemptomatik kişilerin, aşağıdaki risk gruplarından birine mensup olmaları halinde, daha genç yaşlardan itibaren ve daha sık olarak diyabet yönünden araştırılmaları gerekir (8).

- Birinci ve ikinci derece yakınlarında diyabet bulunan kişiler
- Diyabet prevalansı yüksek etnik gruplara mensup kişiler

- İri bebek doğuran veya daha önce Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM) tanısı almış kadınlar
- Hipertansif bireyler (kan basıncı: (KB) $\geq 140/90$ mmHg)
- Dislipidemikler (HDL (Yüksek dansiteli lipoprotein)-kolesterol ≤ 35 mg/dl veya trigliserid ≥ 250 mg/dl)
- Daha önce BAG veya BGT saptanan bireyler
- Polikistik over sendromu (PKOS) olan kadınlar
- İnsülin direnci ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları (akantozis nigrikans) bulunan kişiler
- Koroner, periferik veya serebral vasküler hastalığı bulunanlar
- Düşük doğum tartılı doğan kişiler
- Sedanter yaşam süren veya fizik aktivitesi düşük olan kişiler
- Doymuş yağlardan zengin ve posa miktarı düşük beslenme alışkanlıkları olanlar
- Şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişiler
- Solid organ (özellikle renal) transplantasyon yapılmış hastalar

2.1.5.4. Tip 2 DM'nin komplikasyonları

Tip 2 DM komplikasyonlarının gelişmesinde en önemli risk faktörü diyabet yılıdır. Erken tanısı oldukça önemli olan ve özellikle akut komplikasyonları mortal seyredabilen diyabetin komplikasyonları da hastalığın kendisi gibi yakın takip gerektirir. Takibi ve tedavisi düzgün yapılan diyabetiklerde komplikasyon görülme sıklığı belirgin bir şekilde azalmıştır. Ancak yine de son dönem böbrek yetmezliği ve körlüğün en sık nedeni diyabettir (28).

Tanı anında hastaların %20'sinde diyabetik retinopati ve mikroalbuminüri, %30'unda hipertansiyon, yarısından çoğunda dislipidemi ve tamamına yakınında damar hasarı görülmektedir. Tip 2 DM'nin komplikasyonları iki grupta incelenmektedir (24):

1. Akut (metabolik) komplikasyonlar

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

2. Kronik (dejeneratif) komplikasyonlar

A. Mikrovasküler komplikasyonlar

- Diyabetik nefropati
- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nöropati

B. Makrovasküler komplikasyonlar

- Kardiyovasküler hastalık
- Periferik damar hastalığı
- Serebrovasküler hastalık

C. Diğer kronik komplikasyonlar

- Gastrointestinal (gastroparezi, diyare)
- Genitoüriner (üropati, cinsel işlev bozukluğu)
- Dermatolojik

- Enfeksiyöz
- Katarakt
- Glokom

2.2. KRONİK KOMPLİKASYONLAR

Kronik hiperglisemi diyabetik komplikasyonların gelişmesinde önemli rol oynamakla birlikte, hangi mekanizma ile hücre ve organ disfonksiyonuna neden olduğu net bilinmemektedir (24). Bir çok organ ve sistemi etkileyen bu komplikasyonlar temel olarak iki ana grupta incelenir.

2.2.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar

2.2.1.1. Diyabetik nefropati

Başlıca intraglomerüler arteriollerin hasarına bağlı olarak ortaya çıkan diyabetik nefropati son dönem böbrek hastalığının en sık nedenidir. Diyabetlilerin yarısında vardır. Kimi zaman tanı anında bile saptanan nefropatide ilk bulgu mikroalbuminüridir. 3-6 ay ara ile yapılan iki ölçümde 24 saatlik idrarda albümin atılımının 30-299 miligram olması ile tanı konmaktadır (29). Tip1 diyabetikler tanıdan 5 yıl sonra, tip2 diyabetliler ise tanı anında taranmalıdır ve yılda bir kez olacak şekilde devam edilmelidir.

Diyabetik nefropatide evreleme:

1.Evre: eGFR ≥ 90 ml/dk/1.73 m² (vücut yüzey alanı için) ise normal/yüksek GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.

2.Evre: eGFR 60-89 ml/dk/1.73 m² ise hafif derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.

3.Evre: eGFR 30-59 ml/dk/1.73 m² ise orta derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.

4.Evre: eGFR 15-29 ml/dk/1.73 m² ise ileri derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.

5.Evre: eGFR<15 ml/dk/1.73 m² veya diyaliz uygulanıyorsa son dönem böbrek yetersizliği vardır.

Klinik hipertansiyon, ödem, proteinüri ve böbrek yetmezliği ile karakterizedir. Özellikle eşlik eden retinopati yoksa, GFR diyabet süresi ile orantısız olarak düşükse, idrar sedimentten zenginse diyabet dışı kronik böbrek yetmezliği nedenleri araştırılmalıdır.

Tedavide glisemi kontrolü, kan basıncı kontrolü, proteinüri varsa ACE-i/ARB kullanılması, günlük protein alımının 0.8gr/kg/gün olacak şekilde azaltılması, D vitamini eksikliği varsa düzeltilmesi önemlidir (30-32).

2.2.1.2. Diyabetik retinopati

Diyabetik retinopati erişkin yaştaki görme kaybının en sık nedeni ve en önemli körlük nedenidir. Bu nedenle Tip 2 diyabetlilerde tanıda retinopati taraması yapılmalıdır. Diyabetik retinopatide görme kaybı makula ödeme, hemorajik nedenlere, neovasküler glokoma ve retina dekolmanına sekonder gelişebilir. Retinopati ciddi boyutlara ulaşana kadar semptomatik olmayabilir. Bu yüzden izlem son derece önemlidir (33). Patogenez multifaktoriyel olmakla birlikte kronik hiperglisemi primer rol oynamaktadır (34). Diyabetik retinopati'nin ana tedavisi diyabetin her yönüyle optimal tedavisidir. Glisemi regülasyonu ile retinopatinin engellenmesi, ilerlemesinin geciktirilmesi mümkündür (35).

2.2.1.3. Diyabetik nöropati

Diyabetik nöropati en sık olarak eldiven çorap tarzı periferik polinöropati şeklinde ortaya çıkmaktadır. Bunun yanı sıra mononöropati şeklinde ya da otonomik semptomlar olarak ortaya çıkabilmektedir. Nöropati gelişimine lipotoksisite ve yüksek kan şekeri toksisitesinin neden olduğu düşünülmektedir. Periferik vasküler hastalığın da periferik nöropati patofizyolojisinde önemli bir etken olduğu bilinmektedir. Ayrıca hipertansiyon, nöropati gelişimini hızlandırabilmektedir (24). ADA, nöropati için Tip 2 DM tanılı hastaların yıllık olarak taranmasını önermektedir. Nöropati taraması fizik muayenenin yanında 10-g bası yapan monofilament ve diyapazon gibi basit klinik testlerle yapılmalıdır (36).

Diyabetik nöropatinin erken tedavisi sıkı glukoz kontrolü gerektirir. Yoğun tedavinin nöropatinin başlangıcını %70, erken nöropatinin progresyonunu %57 yavaşlattığını gösteren çalışmalar mevcuttur (37, 38).

2.2.2. Makrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetik hastalarda makrovasküler komplikasyon gelişiminde hızlanmış ateroskleroz en önemli etkidir. Karakteristik olarak diyabetik hastalarda trigliserit değerleri yükselmekte, HDL düşmekte ve aterojenik küçük ve dens LDL kolesterol partikülleri artmaktadır. Küçük LDL partikülleri daha kolay ve daha güçlü olarak arteriyal duvarlara penetre olabilmekte ve daha fazla oksidatif hasar kapasitesine sahip olmaktadır. Bununla birlikte okside LDL immun sistem tarafından da yabancı cisim olarak algılanmakta ve vasküler yapılara lökosit göçünü hızlandırmaktadır. Bunlara bağlı olarak da endotel hücrelerinde ve düz kas hücrelerinde proliferasyon tetiklenmektedir (39, 40).

Diyabetik hastalarda önemli bir fizyopatolojik süreç de LDL partiküllerinin glikolizasyonudur. Glikolizasyonla birlikte LDL partiküllerinin ömrü uzamakta ve daha aterojenik hale gelmektedir. Dislipidemi aterosklerozu hızlandırmakla beraber, endotelin disfonksiyonuna da neden olmaktadır (39). Ayrıca hiperglisemi arter duvarında doğrudan da nitrik oksit salınmasını inhibe etmekte ve buna bağlı olarak da vasküler yapılarda trombosit aktivasyonu, trombogenez ve inflamasyon oluşmaktadır. Ortaya çıkan pıhtılaşma kolaylığı, makrovasküler patolojik olayların gelişiminde önemli bir yer tutmaktadır. Tüm bu etkenler sonucunda diyabetik hastaların %80'ninden fazlasında tromboza bağlı ölümler gerçekleşmektedir (40-42)

Diabetes mellitusta 3 tip makrovasküler komplikasyon izlenir:

- Kardiyovasküler hastalıklar
- Serebrovasküler hastalıklar
- Periferik damar hastalığı

2.2.2.1. Kardiyovasküler hastalıklar

Diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalık (KVH) en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Tip 2 diyabetlilerde özellikle KAH riski non-diyabetiklere göre 2-4 kat daha yüksektir. Bu hastaların %70-80'i makrovasküler olaylar nedeni ile kaybedilir ve bu ölümlerin de %75'i koroner arter hastalığına bağlıdır. Diyabet, KAH yönünden bağımsız bir risk faktörüdür (10).

Miyokart infarktüsü olduğunda genelde stres hormonlarının etkisi ile ketoasidoz sık görülür ve önceden iyi olsa bile glukoz regülasyonu bozulur. Ketoasidoz miyokart metabolizmasını bozduğundan ketoasidozlu hastalarda miyokart enfarktüsü görülme olasılığı da yüksektir. Hastaneye yatıştaki glukoz düzeyleri erken ve geç mortalite ile direkt ilişkilidir (43).

Şu özelliklere sahip diyabetli hastalar KAH açısından yüksek riskli kabul edilmelidir:

-Yaşı ≥ 45 olan erkek ve yaşı ≥ 50 olan kadın diyabetliler

-Yaşı < 45 olan erkek ve < 50 olan kadın diyabetlilerde aşağıdaki sorunlardan en az birinin bulunması:

- Makrovasküler hastalık (sessiz miyokard infarktüsü, sessiz iskemi, periferik arter hastalığı, karotis arter hastalığı veya serebrovasküler olay)
- Mikrovasküler hastalık (özellikle nefropati ve retinopati)
- KAH açısından çok sayıda ilave risk faktörlerinin bulunması (ailevi erken koroner olay veya birinci derece akrabalarda serebrovasküler olay)
- Tek bir risk faktörünün aşırı derecede olması (örneğin LDL-kolesterol > 200 g/dl veya KB > 180 mmHg)
- Diyabet süresi uzun (> 15 yıl) olan 40 yaş üzeri diyabetliler

Diyabetik hastalarda, KAH için tarama istirahat elektrokardiyografisi ile yapılmalıdır. Semptomları veya diğer eşlik eden hastalıkları olan kişilerde stres testi yapılmalıdır. Stres testinde iskemi saptanan ya da semptomları ortaya çıkan hastalar kardiyoğa sevk edilmelidir (44, 45).

2.2.2.2. Serebrovasküler hastalık

İnme diyabetli olmayanlara kıyasla diyabetli hastalarda 2-6 kat daha sık görülmektedir ve diyabet nedeniyle gelişen ölümlerin yaklaşık %25'inde rol oynamaktadır. Diyabet metabolik anormallikleri var olan inmeyi de olumsuz yönde etkilemektedir. Atriyal fibrilasyon riskinin %40 arttığı bildirilen diyabetli hastalarda iskemik inme hemorajik inmeden daha çok görülmektedir (46-49).

Diyabetteki yüksek inme riskinin varlığı çeşitli hemodinamik ve metabolik komponentlerin arasındaki kompleks ilişkilere bağlıdır. İnsülin rezistansı, santral obesite, bozulmuş glukoz intoleransı ve hiperinsülinemi gibi metabolik sendrom komponentleri tek başlarına ve birlikte inmede artmış risk ile ilişkilidir. Diyabetik mikroanjyopati komplikasyonları da inme patogeneğinde periferik direnci arttırmaları ve aterosleroza neden olmaları nedeniyle önemli role sahiptir. HbA1c yüksekliği ve postprandial hipergliseminin inme için risk faktörleri olduğu ve inme oranlarını arttırdığı kabul edilmektedir (46, 48, 49).

Yapılan çalışmalar başvuru ve hastanede yatış sırasında tespit edilen hipergliseminin kötü klinik sonuçlar ve daha büyük enfarkt volümü ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Akut dönemde glukozun agresif şekilde insülin tedavisi ile düşürülmesinin güvenli olduğuna dair pilot çalışmalar bulunmaktadır. Ancak glukoz seviyelerinin belli seviyelerde tutulmasının sonuçlar üzerinde olumlu etkisi olup olmadığı konusu henüz netleşmemiştir. Agresif hiperglisemi tedavisinin en büyük yan etkisi hipoglisemidir. Bu nedenle akut iskemik inmede stres hiperglisemi ile diyabetin ayırıcı tanısının yapılması, hiperglisemi tedavisinin yapılması, ancak tedavi sırasında rekürren hipoglisemilere dikkat edilmesi gerekmektedir (46, 49).

2.2.2.3. Periferik arter hastalığı

Periferik arter hastalığı (PAH) diyabetiklerde normal popülasyona göre daha erken yaşlarda başlayıp daha hızlı progrese olur. Yine bacak ve ayak amputasyonları diyabetik hasta grubunda 5 kat daha fazladır. Bu hastalarda eşlik eden HT, hiperlipidemi, sigara kullanımı PAH olma olasılığını arttırmaktadır (10).

Periferik arter hastalığı klasik semptomu aralıklı klodikasyondur. Aralıklı klodikasyon bacak kaslarında görülen ağrı ve huzursuz hissi olarak tarif edilir. Klodikasyon; egzersizle meydana gelir ve istirahat ile ortadan kalkar. Semptomlar genellikle baldır bölgesinde lokalizedir, fakat uyluk ve kalçada da görülebilir. Klasik klodikasyon PAH'lı bireylerin üçte birinde görülür. Tipik klodikasyonu olan bireylerde atipik semptomlarla veya hiç semptom olmadan da yürüme zorlukları görülebilir. Klasik klodikasyon, egzersiz intoleransı olanlarda ve aktivitesi düşük, bacak semptomlarının görülmediği hastalarda (konjestif kalp yetmezliği, pulmoner hastalık, kas-iskelet hastalığı) damar patolojisi olmasına rağmen meydana gelmeyebilir (50).

Periferik arter hastalığı tedavisinde zayıflama, egzersiz, sigara bırakma gibi yaşam tarzı değişikliklerinin yanı sıra hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet gibi aterosklerotik risk faktörlerinin tıbbi tedavisi gereklidir. Uygun bakım olmadığında PAH'li hastalarda amputasyona giden, morbidite ve mortaliteyi artıran iskemiler olur (51).

2.3. METABOLİK SENDROM

2.3.1. Tanım

Metabolik sendrom; hiperinsülinemi, insülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon, glukoz intoleransı bulguları ile karakterize olan, kardiyovasküler hastalıklar, Tip II diyabet, alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı ve obezite gibi pek çok hastalık açısından ciddi risk faktörü oluşturan patolojik bir durumdur (52).

MS tanımı ilk kez 1988 yılında Gerald M Reaven tarafından "Sendrom X" veya "İnsülin Direnci Sendromu" olarak yapılmıştır. İnsülin ile uyarılmış glukoz

alımına direnç, glukoz intoleransı, hiperinsülinemi, artmış VLDL, azalmış HDL düzeyleri ve hipertansiyondan oluşan, beraberinde iskemik kalp hastalığı riskinde artışın olduğu bulgular topluluğuna “Sendrom X” adını vermiştir (53).

2.3.2. Tanı Kriterleri

1998 yılında Dünya Sağlık Örgütü metabolik sendromu; diyabet, bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı veya insülin direnciyle birlikte hipertansiyon, hiperlipidemi, santral obezite ve mikroalbuminüriden en az ikisinin olması olarak tanımlamıştır (Tablo 3) (54).

Tablo 3. DSÖ Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (1998)

Diyabet, bozulmuş glikoz toleransı, bozulmuş açlık glisemisi veya insülin direnci ile beraber aşağıdakilerden iki veya daha fazlasının olması
1) Vücut kitle indeksi $>30 \text{ kg/m}^2$ veya Bel-kalça oranının erkekte >0.9 , kadında >0.85 olması
2) Serum trigliserid düzeyi: $>150 \text{ mg/dL}$ veya HDL: erkeklerde $<35 \text{ mg/dL}$ kadınlarda $<39 \text{ mg/dL}$ olması
3) Kan basıncı $> 140/90 \text{ mmHg}$ veya antihipertansif tedavi alması
4) İdrarda albümin atılımı oranı $> 20 \text{ } \mu\text{g/dk}$ veya albümin/kreatinin oranının $> 30 \text{ mg/g}$ olması

Dünya Sağlık Örgütü, metabolik sendrom tanısında oral glikoz tolerans testini (OGTT) esas almış ve bireylerin normal OGTT sonuçlarına sahip olsalar bile insülin direnci açısından değerlendirilmesi gerektiğini bildirmiştir. Metabolik sendrom tanımlamasında 2001 yılında Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Üçüncü Erişkin

Tedavi Paneli (NCEP-ATPIII)'inde beş kriter esas almış olup en az üç tanesinin birlikte bulunmasını metabolik sendrom olarak kabul etmiştir (Tablo 4) (55).

Tablo 4. NCEP-ATPIII Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (2001)

1) Bel Çevresi: erkeklerde > 102 cm, kadınlarda > 88 cm olması
2) Serum Trigliseri düzeyi: ≥ 150 mg/dL
3) HDL Kolesterol: erkeklerde <40 mg /dL kadınlarda <50 mg/dL
4) Kan Basıncı: $\geq 130/85$ mmHg olması
5) Açlık Plazma Glukozu: ≥ 110 mg/dL olması

DSÖ'nün tanı kriterlerinden farklı olarak NCEP-ATPIII'e göre metabolik sendrom tanımlamasında insülin direncinin gösterilmesine gerek yoktur.

NCEP-ATP III tanı kriterleri bugüne kadar klinik çalışmalarda en sık kullanılan kılavuz olmuştur. Ancak açlık plazma glukozu değerinde 110 mg/dL'nin sınır kabul edilmesi, bu değer altında kan şekerine sahip olan, ancak insülin direnci bulunan hastaların MS tanısı dışında kalması olasılığı gibi önemli bir eksik yönü olduğuna işaret etmektedir.

Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation: IDF) 2005 yılında yeni bir tanılamayı ortaya koymuştur. Bu sınıflama, NCEP-ATP III kriterlerinde bazı değişiklikler öngörmüş ve abdominal obeziteyi MS tanısı için zorunlu kılmıştır. Bununla birlikte kılavuzun getirdiği en önemli yenilik, değişik etnik gruplar için abdominal obezitenin farklı tanımlarının yapılmış olmasıdır (Tablo 5) (56).

Tablo 5. Uluslararası Diyabet Federasyonu, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (2005)

1) Abdominal obezite (Erkek 94 cm, kadın 80 cm - Avrupa toplumları için)
2) Abdominal obeziteye ek aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı
<ul style="list-style-type: none">• Trigliserid düzeyi > 150 mg/dL ya da bu lipid anormalliği için spesifik tedavi
<ul style="list-style-type: none">• HDL düzeyleri: Erkek <40 mg/dL, Kadın <50 mg/dL ya da bu lipid anormalliği için spesifik tedavi
<ul style="list-style-type: none">• Kan basıncı \geq 130/85 mmHg ya da antihipertansif ilaç kullanıyor olmak
<ul style="list-style-type: none">• Açlık plazma glukozu \geq 100 mg/dL ya da daha önce tanı konulmuş diyabet.

Ülkemizde ise Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) 2005 yılında hazırladığı metabolik sendrom tanı kılavuzunda; insülin direncini de içeren 1999-Dünya Sağlık Örgütü Metabolik sendrom tanı kriterleriyle, insülin direncini içermeyen fakat daha sıkı metabolik eşik değerler hedefleyen 2001-NCEP ATP III tanı kriterlerinden oluşturulan yeni bir tanı kılavuzunu önermiştir (Tablo 6) (57).

Tablo 6. TEMĐ Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (2005)

Diyabet, bozulmuş glukoz toleransı veya insülin direnci ile birlikte aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin bulunması:
I. Hipertansiyon: TA: \geq 130/85 mmHg veya antihipertansif ilaç kullanıyor olmak
II. Dislipidemi: Trigliserid \geq 150 mg/dL veya erkeklerde HDL< 40 mg/dL kadınlarda HDL< 50 mg/dL
III. Abdominal obezite: VKİ \geq 30 kg/m ² veya bel çevresi: erkeklerde > 94 cm kadınlarda > 80 cm

2.3.3. Epidemiyoloji

Metabolik sendromun tüm dünyada kabul gören tek bir tanımı olmadığından yaygınlığına ilişkin veriler de farklılıklar göstermektedir. ABD’de 1988-1994 yılları arasında, 20 yaş üstü yetişkinlerde yapılan Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirme Araştırması (NHANES III) çalışmasının sonuçları, Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III (NCEP ATP III) kriterlerine göre tanımlanan MS prevalansının % 23,9 olduğunu, WHO kriterlerine göre ise % 25,1 olduğunu ortaya koymuştur (58).

Ülkemizde 2000 yılında yapılan Türk Erişkinlerinde Kardiyovasküler Hastalık Risk Faktörleri (TEKHARF) araştırması verilerine göre 30 yaş ve üzerindeki 9.2 milyon kişide, erkeklerin %31’inde, kadınlarda %43’ünde metabolik sendrom olduğu tespit edilmiştir (59).

2004 yılında tamamlanan METSAR çalışmasında Türkiye’de 20 yaş üzeri metabolik sendrom görülme sıklığı %33,9 olarak tespit edilmiştir. METSAR araştırmasında MS sıklığının en yüksek olduğu bölgenin Karadeniz, en düşük olduğu bölgenin ise Güneydoğu Anadolu olduğu saptanmıştır (60).

2.3.4. Metabolik Sendrom Bileşenleri

Metabolik sendromun gelişiminde rol oynayabilecek tek bir genetik, infeksiyöz veya çevresel faktör henüz tanımlanmamıştır. MS, şu anki verilere göre insülin direnci zemininde gelişen heterojen bir hastalıktır. Poligenik yatkınlık söz konusu olsa da, modern kent hayatının getirdiği sedanter yaşam ve yüksek kalorili beslenme tarzı sendromun seyrini alevlendirmektedir. İntrauterin gelişme geriliği, psikososyal stres, obezite ve vücut yağ dağılımında meydana gelen bozukluklar hastalığın gelişiminde etkili olan diğer faktörlerdir (61).

Metabolik Sendromun ortaya çıkışında başta obezite ve insülin direnci olmak üzere çeşitli mekanizmalar suçlanmaktadır (62).

2.3.4.1. İnsülin direnci

İnsülin, karaciğerde glikoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek, hepatik glukoz üretimini baskılamak, glukozu kas ve yağ dokusu gibi, periferik dokularda hücre içine taşıyarak, glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin direnci ise, insülinin glukozu hücre içine gönderme etkisinin azalması veya kaybolması olayıdır. İnsülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki etkilerine karşı direnç oluşarak, karaciğer kaynaklı glukoz yapımı artar, kas ve yağ dokusuna insülin aracılığıyla olan glukoz alımı azalır. Kanda artan glukoz, insülin salgılama mekanizmasını uyarır. Böylece hiperglisemi ve hiperinsülinemi birlikte oluşur. Bu durum insülin direncinin en göze çarpan tablosudur (63).

Son zamanlarda fruktoza bağlı hiperürisemi MS oluşumunda araştırılmaktadır. Yapılan bir çalışmada fruktoz ile beslenmiş ratlarda allopürinol kullanımı ile ürik asit seviyelerinde gerileme ile birlikte, kan basıncında belirgin düşme, bazal ve situmule edilmiş insülin seviyeleri ile hipertrigliseridemide düzelme ve vücut ağırlığında azalma sağlandığı görülmüştür. Endotelial disfonksiyonun da insülin direncinde önemli faktör olduğu bilinmektedir. Endotelde vazodilatasyonu sağlayan, asetilkolin etkisi ile oluşan nitrik oksit artışıdır. Bu durum ürik asit tarafından bloke edilmektedir. Ürik asit nedeni ile oluşan endotelial disfonksiyon sonucu nitrik oksit üretiminin azalmasının, fruktoz ile beslenmiş ratlarda insülin direnci gelişimine yol açabileceği vurgulanmıştır (64).

İnsülin direncinin erken ana nedenlerinden biri dolaşımdaki artmış serbest yağ asitleri miktarıdır. Yağ asitleri insülin aracılı glukoz alımını bozar, iskelet ve kalp kasında trigliserid birikimine, karaciğerde artmış glukoz üretimi ve trigliserid birikimine neden olur (65).

İnsülin direncinin ölçümü pratikte oldukça zordur. İnsülin duyarlılığını ölçmek için insülin duyarlılık indeksleri, insülin-glukoz-C-peptid oranları, oral glukoz tolerans testi, insülin tolerans testi, hiper insülinemik oglisemik klemp testi gibi yöntemler olsa da en sık başvurulan yöntem homeostatik model (HOMA) formülüdür. Normal bireylerde HOMA değeri 2.7'den düşük olarak bildirilmektedir,

2.7'nin üzeri ise değişik derecelerde insülin direncini yansıtır [HOMA: açlık insülini ($\mu\text{u/ml}$) x açlık plazma glukozu (mg/dl) / 405)] (66).

2.3.4.2. Obezite

Günümüzde önlenabilir ölümlerin sigaradan sonra gelen ikinci önemli nedeni obezite vücut kompozisyonunda anormal yağ birikmesi ile karakterize bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1998 Deklarasyonu'nda modernizasyon ve ekonomik büyümenin, standartlarda artışa yol açarak obeziteyi küresel bir epidemi haline getirdiğini, 2002 yılında ise 21. yüzyılın en önemli sağlık sorunu olarak kalacağını bildirmiştir (54, 67).

Klinik pratikte obezitenin değerlendirilmesinde vücut kitle indeksi (VKİ) ve bel çevresi kullanılır. Ortalama vücut ağırlığına sahip erkeklerde vücut yağı %15-20, kadınlarda ise %25-30 arasındadır. Vücut yağ yüzdesini belirlemek kolay olmadığı için obezite, aşırı yağdan daha çok aşırı kilo olarak tanımlanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü obezite tanımını vücut kitle indeksine [VKİ = Ağırlık (kg) / Boy(m)] dayanarak yapmaktadır. DSÖ, VKİ < 25 kg/m^2 olanları normal kilolu, 25-29.9 kg/m^2 olanları fazla kilolu, > 30 kg/m^2 olanları obez ve >40 kg/m^2 olanları morbid obez olarak tanımlamıştır.

Bel çevresi ya da bel/kalça oranı (BKO)'nun artmış olduğu obezite tipi, santral (viseral ya da abdominal) obezite olarak adlandırılır. DSÖ'ye göre kadınlarda bel çevresi 88 cm ve üzerinde ise, erkeklerde ise 102 cm veya üzerinde ise santral obezite varlığını göstermektedir. Bel çevresi ölçümü subkutan dokudaki artışa bağlı geniş bel çevresi ile visseral yağa bağlı geniş bel çevresini güvenle ayırt edemeyebilir ve ayrımı için BT, MRI gerekebilir. Bel çevresi ölçümü insülin direncinin kesin bir göstergesi olmamakla birlikte insülin direncinin varlığı ve derecesi ile ilişkili bir antropometrik ölçümdür (68).

Obezite, insan yağ dokusunda TNF $-\alpha$, IL-8, IL-10, IL-6 ve IL-1 β salınımına neden olur. Bu durum fibroblastların, mast hücrelerinin, makrofaj, lökosit ve diğer hücreler gibi inflamatuvar süreçlerin yağ dokusunda artmasına neden olur (69). İnsan ve hayvan modellerinde, obezitede yağ kütlelerinde artışın, leptin aktivasyonuna

direnç ve hiperleptinemiye sebep olduğu bulunmuştur (70). MS aynı zamanda kronik, düşük düzeyde inflamasyon ve protrombotik durum ile ilişkilidir. Hiperinsülinemi, karaciğerde fibrinojen ve plazminojen aktivator inhibitörü-1 yapımını uyararak aterogenezde rolü olan protrombotik durumu ortaya çıkarmaktadır (71).

2.3.4.3. Hipertansiyon

Metabolik sendrom hipertansiyon birlikteliği iyi bilinmesine rağmen mekanizmalar çok çeşitli olup halen net değildir. Obezitede sıvı retansiyonunun insülin direnci, böbrekte yapısal değişiklikler, vasküler fonksiyondaki değişimler, renin anjiyotensin sistem aktivasyonu ve hipotalamo-hipofizer adrenal akstaki değişimlerle ilgili olduğu belirtilmiştir (72). Sempatik sinir sistemi aktivitesinde artma, böbreklerde proksimal tübüllerden sodyum ve su reabsorbsiyonu artışı ile birlikte sodyum atılımının azalması, vasküler düz kas hipertrofisi, membran iyon transport anormallikleri ve PGI₂ ve PGE₂ sentezinin inhibisyonu açıklayıcı mekanizmalardır (73).

2.3.4.4. Dislipidemi

Metabolik sendromlu hastalarda visseral obezite ve insülin direnci etkisi ile dislipidemi gelişmektedir. Lipid parametrelerindeki bu değişiklik HDL kolesterol düşüklüğü ve TG yüksekliği ile karakterizedir. LDL kolesterol genellikle normal düzeylerde ancak apolipoprotein-B partikülleri artmıştır. Bunun sebebi daha kolay okside olan ve dolayısıyla daha fazla aterojenik özelliği olan küçük ve yoğun LDL kolesterol alt grubundaki artıştır.

Metabolik sendromda görülen bu dislipidemi tipinde temel bozukluklar ve oluşum aşamaları şunlardır;

- Abdominal obez bireylerde insülin direnci varlığında hormona duyarlı lipaz aktivitesi baskılanamaz.
- Adipoz dokudan serbest yağ asidi salınımı artar.

- Karaciğere fazla miktarda gelen bu yağ asitleri, trigliseridden zengin ve apolipoprotein-B içeren VLDL kolesterol yapımını artırır.
- VLDL kolesterol obezlerde aktivitesi artmış olan kolesterol ester transfer protein ve hepatik lipaz yoluyla aterojenik etkili küçük-yoğun LDL kolesterol'e dönüşür.
- Artmış enzim aktivitesi, anti-aterojen özellikteki HDL'nin katabolizmasını da hızlandırır.
- TG'den zengin HDL kolesterol, daha çabuk yıkılma eğilimindedir. Bu nedenle TG yüksekliği olan bireylerde HDL kolesterol değerleri normale göre düşük bulunur. (74, 75, 76).

2.3.4.5. Hiperkoagülabilite

Protrombotik sürecin başlangıcı, abdominal obeziteyi izleyen bozulmuş adiposit fonksiyonları, artan inflamatuvar aktivite ve trombin üretimi ile olmaktadır. Pıhtılaşma faktörlerinin (doku faktörü, faktör 7 ve fibrinojen) düzeylerinin arttığı ve fibrinolitik sistemin inhibe edildiği bu süreç, metabolik sendromun kardiyovasküler sonuçları ile yakından ilgilidir. Endotel disfonksiyonu ile dislipidemi varlığında platelet agregasyonu, takiben de arteriyel ve venöz sistemde tromboembolizm tetiklenmektedir. (77, 78).

2.3.4.6. Subklinik inflamasyon

İnflamasyonun lokal etkilerinin yanında akut faz cevabı olarak bilinen bir sistemik cevap da söz konusudur ve bu cevap bazı proteinlerin ve diğer maddelerin dolaşımdaki belirgin artışı ile karakterizedir. Bu maddelere akut faz reaktanları veya proteinleri denir. Akut faz cevabı; ateş, lökositoz ve bazı plazma proteinlerinin düzeylerinde belirgin artışla karakterizedir. Hastaların klinik değerlendirilmesinde akut faz cevabı, alttaki patolojinin varlığını, aktivitesini ve yaygınlığını yansıtır. Bu nedenle akut faz reaktanlarının monitörizasyonu, hastalığın ciddiyeti ve tedavinin etkinliği için objektif bir kriter sağlar (79,80).

CRP, akut faz reaktanı gibi davrandığı tespit edilen ilk proteindir. İlk kez pnömokokların somatik C-polisakkaridlerine bağlanıp presipite ettiği tespit edildiği için bu isim verilmiştir (81).

CRP karaciğer tarafından sentezlenirler ve interlökin-6 (IL-6), tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) gibi sitokinler aracılığı ile sentezi uyarılır. CRP inflamasyonun en önemli belirteçidir. Artmış CRP düzeyleri, inflamasyonun varlığını ve şiddetini belirlemektedir (82, 83).

Doku hasarı, inflamasyon ve infeksiyon, sitokin aracılığı ile CRP'nin dolaşımdaki düzeyini 1000 kata kadar arttırabilir. Artan CRP değerleri 7-12 gün içerisinde bazal düzeylere tekrar inebilmektedir (84).

CRP, aterosklerotik plaklarda selektif olarak LDL kolesterole bağlanmakta ve kompleman sistemini aktive ederek mevcut inflamasyonun artmasına neden olmaktadır. CRP'nin bu nitelikleri ile aterotromboz patogenezine katılarak iskemik hasarı artırdığı sanılmaktadır (85, 86).

İnsülin karaciğerde hs-CRP sentezini azaltıcı etkiye sahiptir. İnsülin direncinde bu etkinin ortadan kalktığı düşünülebilir. İnsülin direnci ile ilişkili bozuklukların patogenezinde kronik subklinik inflamasyonun rolü bilinmektedir (87, 88).

2.3.4.7. Endotel disfonksiyonu

Endotel; endokrin, parakrin ve otokrin fonksiyonları ile vücudun en aktif ve yaygın dokularından biridir. Damar tonusunun ve geçirgenliğinin düzenlenmesi, lökositlerin ve trombositlerin damar duvarına adezyonu ve trombosit agregasyonunun ayarlanması endotelin önemli görevleri vardır. Damar tonusu vazodilatör ve vazokonstriktör ajanlar yoluyla sağlanır. NO, prostasiklin ve bradikinin damar duvarını dilate ederken endotelin, superoksit anyonu, anjiyotensin 2 ve tromboksan ise konstriksiyona yol açarlar. Bu ajanlar ateroskleroza yol açan diğer parametreleri de etkilemektedirler.

İnsülin direnci ve hiperinsülinemi, nitrik oksit ve diğer vazodilatörlerin azalmasına, adipoz dokudan serbest yağ asitlerinin salınımını uyararak reaktif oksijen radikallerinin ve TNF- α , IL-1 gibi inflamatuvar aracılardan artışına neden olarak endotel fonksiyonlarını bozar (89).

2.3.4.8. Polikistik over sendromu

Stein ve Leventhal tarafından 1935 yılında, polikistik overler, amenore, hirsutizm ve obezitenin birlikteliği olarak tanımlandı. Polikistik over sendromu prevalansı yaklaşık %5-10 olup üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrinopatidir (90).

Polikistik over sendromunun patogenezi insülin direnci, hiperinsülinemi ve overlerde lüteinizan hormona bağımlı androjen yapımının artışı rol oynamaktadır. Hastaların yaklaşık yarısında santral obezite ve %50-60'ında insülin direnci bulunmaktadır (91).

2.3.4.9. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı son dönem karaciğer hastalığına progresyon gösterebilen ve her geçen gün önemi daha da fazla fark edilen klinik ve patolojik bir durumdur. Patolojik özellikleri alkolik karaciğer hasarına benzer olsa da, bu bulgulara alkol kullanmadıklarını ifade eden bireylerde de rastlanmaktadır. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı basit komplikasyonsuz yağlanmadan steatohepatit, ilerlemiş fibroz ve siroza kadar yayılan geniş bir karaciğer hasarı spektrumunu içerir (92).

Hastalığın patogenezi uzun yıllardır "Two hits" hipotezi olarak adlandırılan bir model içerisinde açıklanmaya çalışılmıştır. Two hits hipotezinde karaciğer hastalığını oluşturan birinci darbe insülin direnci olup, bu hepatositlerde trigliserid birikiminden sorumlu olan faktördür. İnflamasyon ve fibrozise neden olan mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres ve inflamatuvar sitokinler ikinci darbeden sorumludur (93, 94).

3. GEREÇ VE ARAÇLAR

Bu çalışma, T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulu onayı alınarak, T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi diyabet polikliniği ve genel dahiliye polikliniğine başvuran tip 2 diyabetes mellitus tanılı hastaların verileri temel alınarak yapılmıştır. Hastalara ait bilgiler dahiliye ve diyabet polikliniği arşivi ve hastanenin otomasyon sisteminden elde edilmiştir.

3.1. HASTALAR

Çalışmamıza 01.01.2017–01.10.2017 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi diyabet polikliniği ve genel dahiliye polikliniğine başvurmuş, 35-82 yaş arası, ADA kriterlerine uygun diyabet tanısı almış 200 hasta dâhil edildi. Bu hastaların yarısını makrovasküler komplikasyon gelişmiş hastalar diğer yarısını da makrovasküler komplikasyon gelişmemiş hastalar oluşturmaktaydı. Gebeler, malignite hikâyesi olanlar, son dönem böbrek yetmezliği ve karaciğer yetmezliği olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Poliklinik takip dosyasında veya biyokimyasal parametrelerinde eksik veri bulunan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi.

Çalışmaya alınan bireylerin poliklinik kayıtlarından açlık plazma glukozu, üre, kreatinin, ürikasit, lipid profili, HbA1c, AST, ALT, GGT, İdrar mikroalbümin/kreatinin, kan basıncı, boy ve vücut ağırlıkları not edildi. Vücut kitle indeksi; [ağırlık(kg)/boy²(m)] formülü ile hesaplandı. Metabolik sendrom tanısında Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği, Metabolik Sendrom Çalışma Grubunun önerdiği Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri-2005 kullanıldı.

3.2. İSTATİSTİK

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza S.B.Ü. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi diyabet ve genel dahiliye polikliniğine başvuran 100 kadın, 100 erkek (K/E=1) olmak üzere toplam 200 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalamaları 63.2 ± 8.5 iken ortalama diyabet yaşı 10.3 ± 6.0 yıldır. Çalışmamızda incelenen tüm veriler tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Çalışma verileri

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s./n-%
Yaş	35,0 - 82,0	64,0	63,2 ± 8,5
Cinsiyet	Kadın		100 50,0%
	Erkek		100 50,0%
Boy (cm)	145,0 - 183,0	161,5	162,3 ± 9,4
Kilo (kg)	54,0 - 120,0	80,0	80,2 ± 12,7
VKİ (kg/m ²)	18,8 - 44,0	30,1	30,7 ± 6,1
APG (mg/dL)	70,0 - 444,0	154,5	170,4 ± 71,2
Üre (mg/dL)	3,0 - 89,0	33,5	35,3 ± 11,6
Kreatinin (mg/dL)	0,4 - 1,3	0,8	0,8 ± 0,2
Ürik Asit (mg/dL)	2,9 - 9,5	5,3	5,5 ± 1,4
AST (U/L)	3,0 - 65,0	20,0	22,1 ± 9,8
ALT (U/L)	6,0 - 113,0	20,0	25,4 ± 16,6
GGT (U/L)	8,0 - 121,0	26,0	32,2 ± 19,8
LDL (mg/dL)	35,0 - 340,0	120,0	121,9 ± 40,1
HDL (mg/dL)	23,0 - 77,0	43,0	44,1 ± 9,8
Trigliserit (mg/dL)	47,0 - 673,0	161,5	178,2 ± 98,4
T.Kolesterol (mg/dL)	78,0 - 433,0	204,0	202,0 ± 48,1
HBA1C (%)	5,5 - 14,4	7,6	8,0 ± 1,7
Mikroalbümin/kreatinin (mg/gr)	0,2 - 273,0	13,4	24,4 ± 36,9
Diyabet Süresi (yıl)	2,0 - 35,0	10,5	10,3 ± 6,0
HT	(-)		58 29,0%
	(+)		142 71,0%
Metabolik Sendrom	(-)		69 34,5%
	(+)		131 65,5%
Serebrovasküler Hastalık	(-)		94 47,0%
	(+)		6 3,0%
Periferik Damar Hastalığı	(-)		96 96,0%
	(+)		4 4,0%
Kardiyovasküler Hastalık	(-)		9 9,0%
	(+)		91 91,0%

Makrovasküler komplikasyon gelişmiş ve makrovasküler komplikasyon gelişmemiş gruplar arasında hastaların yaşları, cinsiyet dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Makrovasküler komplikasyon gelişmiş ve makrovasküler komplikasyon gelişmemiş gruplarda boy, ağırlık, VKİ değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların yaş, cinsiyet, boy ve kilo özellikleri

	Makrovasküler komplikasyon (-)		Makrovasküler komplikasyon (+)		p
	Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Yaş	62,6 ± 7,9	63,0	63,7 ± 9,1	65,0	0,108 ^m
Cinsiyet	Kadın	50 50,0%	50 50,0%		1,000 ^{x²}
	Erkek	50 50,0%	50 50,0%		
Boy (cm)	161,6 ± 8,3	160,5	163,0 ± 10,4	163,5	0,136 ^m
Kilo (kg)	80,0 ± 12,0	80,0	80,4 ± 13,4	80,0	0,976 ^m
VKİ (kg/m ²)	30,8 ± 5,3	30,4	30,6 ± 6,8	29,6	0,361 ^m

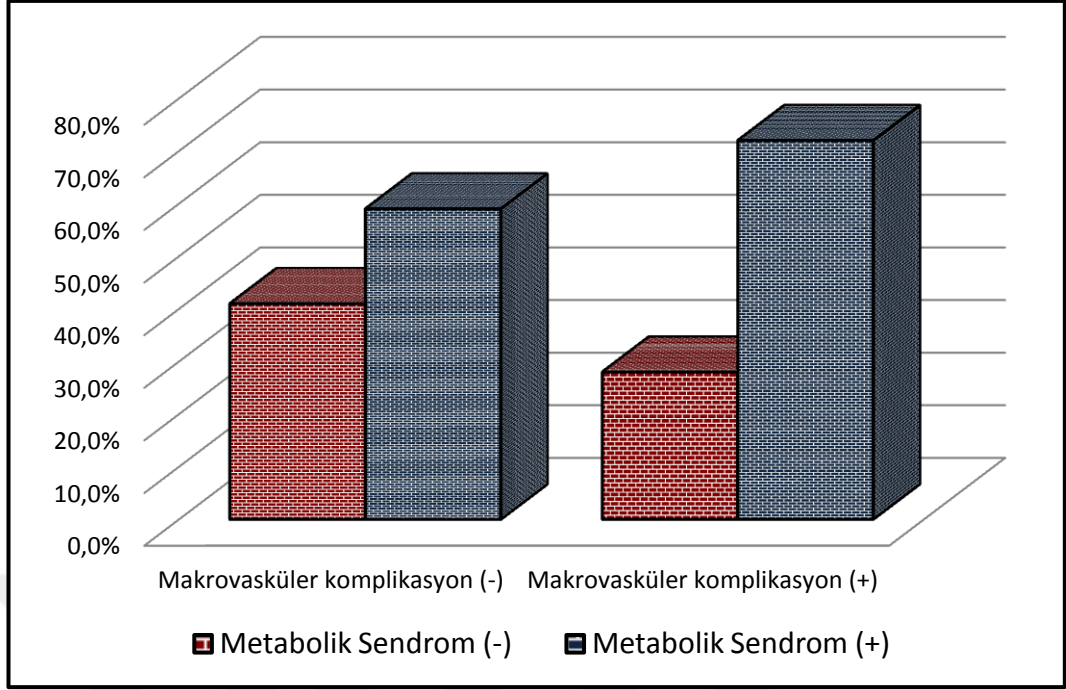
^m Mann-Whitney U Test / ^{x²} Ki-Kare Test

Makrovasküler komplikasyon gelişmiş grupta diyabet süresi makrovasküler komplikasyon gelişmemiş gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Makrovasküler komplikasyon gelişmiş grupta HT oranı makrovasküler komplikasyon gelişmemiş gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Makrovasküler komplikasyon gelişmiş grupta metabolik sendrom oranı makrovasküler komplikasyon gelişmemiş gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 9).

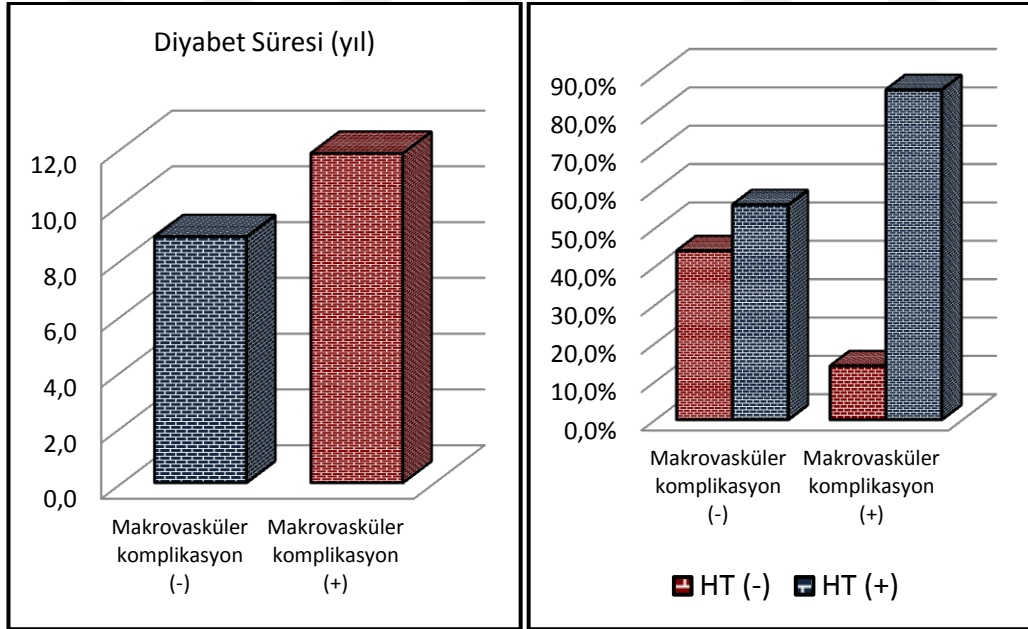
Tablo 9. Hastaların diyabet süresi, esansiyel hipertansiyon ve metabolik sendrom bulguları

	Makrovasküler komplikasyon (-)		Makrovasküler komplikasyon (+)		p
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
Diyabet Süresi (yıl)	8,8 ± 5,6	7,0	11,8 ± 6,0	12,0	0,001 ^m
HT	(-)	44 44,0%	14 14,0%		0,000 ^{x²}
	(+)	56 56,0%	86 86,0%		
Metabolik Sendrom	(-)	41 41,0%	27 27,0%		0,037 ^{x²}
	(+)	59 59,0%	73 73,0%		

^m Mann-Whitney U Test / ^{x²} Ki-Kare Test



Şekil 1. Hasta gruplarındaki metabolik sendrom sıklığı



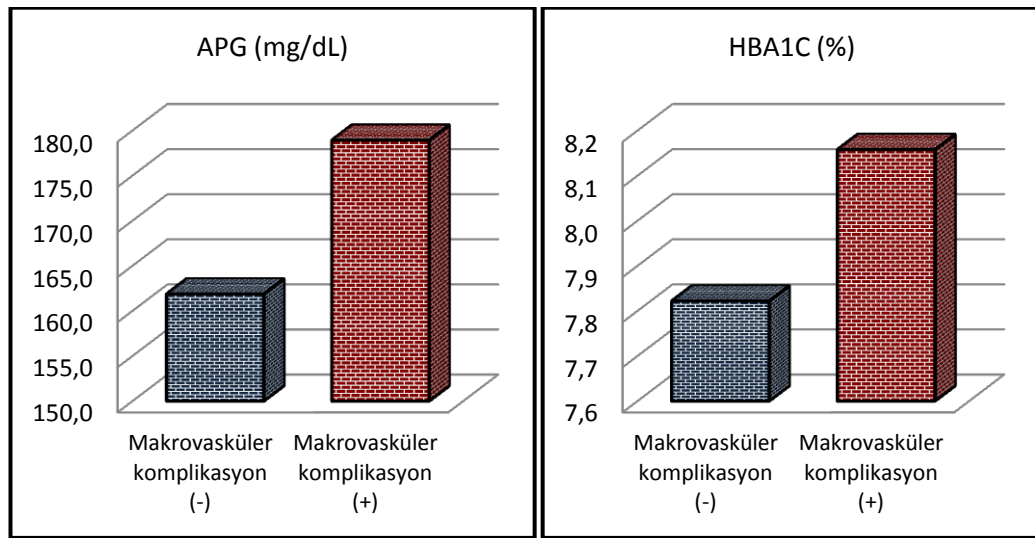
Şekil 2. Hasta gruplarında diyabet süresinin karşılaştırılması ve HT oranları

Makrovasküler komplikasyon gelişmiş grupta APG değeri makrovasküler komplikasyon gelişmemiş gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Makrovasküler komplikasyon gelişmiş ve makrovasküler komplikasyon gelişmemiş grupta HbA1c değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 10).

Tablo 10. Hasta gruplarının özelliklerine göre karşılaştırılması

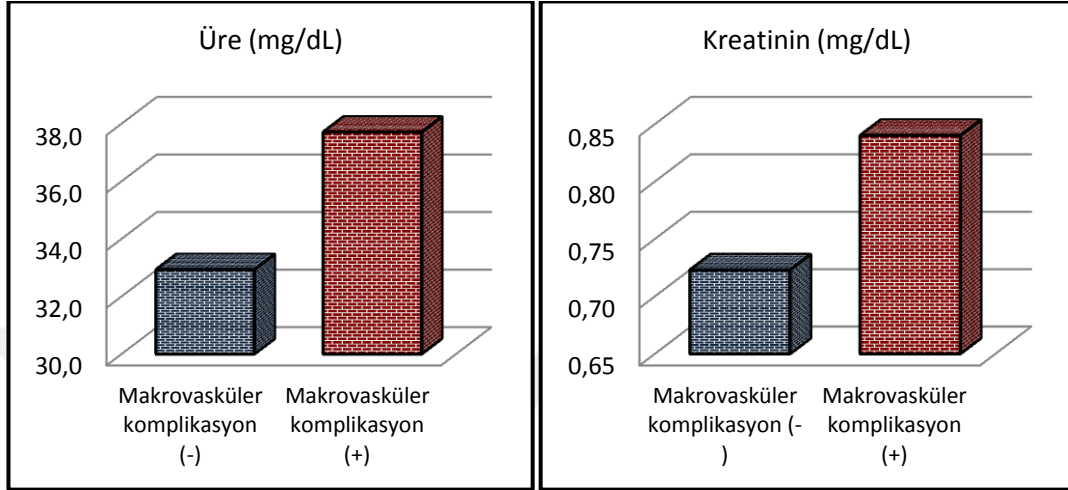
	Makrovasküler komplikasyon (-)		Makrovasküler komplikasyon (+)		P
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
APG (mg/dL)	161,9 ± 68,4	142,5	178,9 ± 73,2	161,5	0,049 ^m
Üre (mg/dL)	32,9 ± 12,1	31,0	37,7 ± 10,7	37,5	0,000 ^m
Kreatinin (mg/dL)	0,7 ± 0,2	0,7	0,8 ± 0,2	0,8	0,000 ^m
Ürik Asit (mg/dL)	5,2 ± 1,4	5,0	5,7 ± 1,3	5,6	0,002 ^m
AST (U/L)	22,7 ± 9,7	20,0	21,5 ± 10,0	19,0	0,101 ^m
ALT (U/L)	26,7 ± 16,6	21,0	24,1 ± 16,5	18,0	0,042 ^m
GGT (U/L)	31,7 ± 19,9	26,0	32,7 ± 19,7	26,0	0,913 ^m
LDL (mg/dL)	130,0 ± 33,8	128,5	113,7 ± 44,3	107,0	0,001 ^m
HDL (mg/dL)	45,4 ± 10,2	43,0	42,8 ± 9,3	42,0	0,150 ^m
Trigliserit (mg/dL)	181,6 ± 96,9	167,0	174,9 ± 100,3	145,5	0,431 ^m
T.Kolesterol (mg/dL)	212,9 ± 40,8	216,5	191,1 ± 52,4	184,5	0,001 ^t
HBA1C (%)	7,8 ± 1,6	7,5	8,2 ± 1,9	7,7	0,238 ^m
Mikroalbümin/ Kreatinin (mg/gr)	13,3 ± 9,1	10,3	35,5 ± 49,0	19,3	0,001 ^m

^m Mann-Whitney U Test



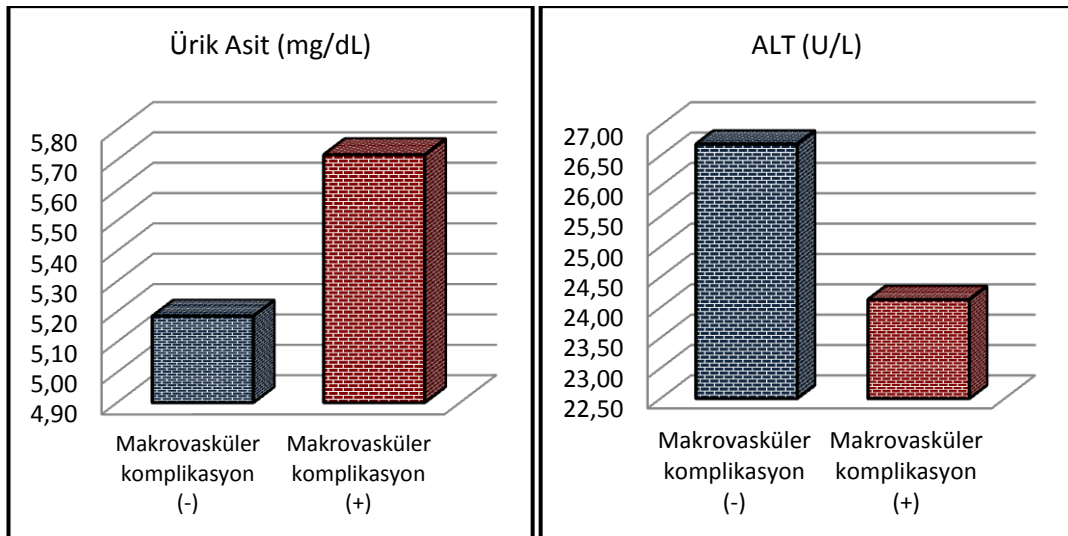
Şekil 3. Hasta gruplarında APG ve HbA1c düzeylerinin karşılaştırılması

Makrovasküler komplikasyon gelişmiş grupta üre değeri makrovasküler komplikasyon gelişmemiş gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Makrovasküler komplikasyon gelişmiş grupta kreatinin değeri makrovasküler komplikasyon gelişmemiş gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti.



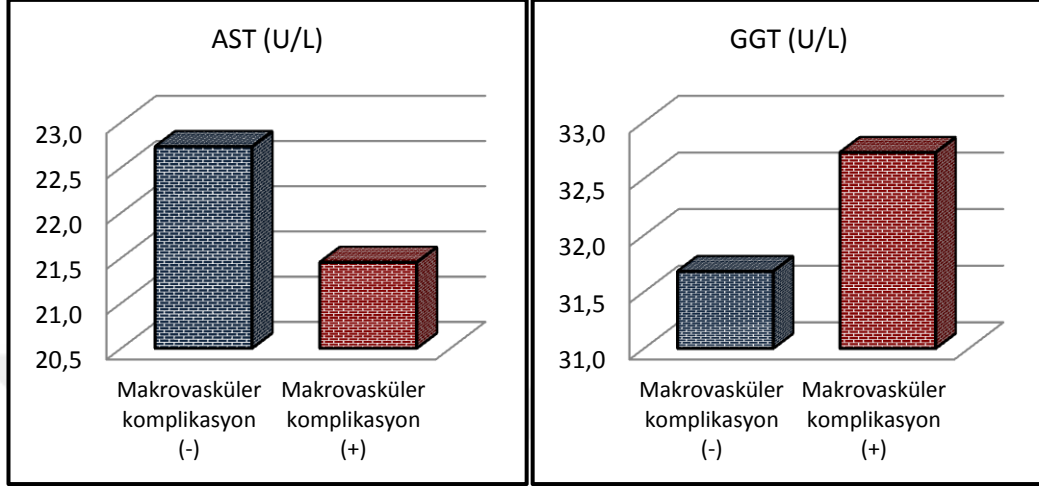
Şekil 4. Hasta gruplarında üre ve kreatinin düzeylerinin karşılaştırılması

Makrovasküler komplikasyon gelişmiş grupta ürik asit değeri makrovasküler komplikasyon gelişmemiş gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Makrovasküler komplikasyon gelişmiş grupta ALT değeri makrovasküler komplikasyon gelişmemiş gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü.



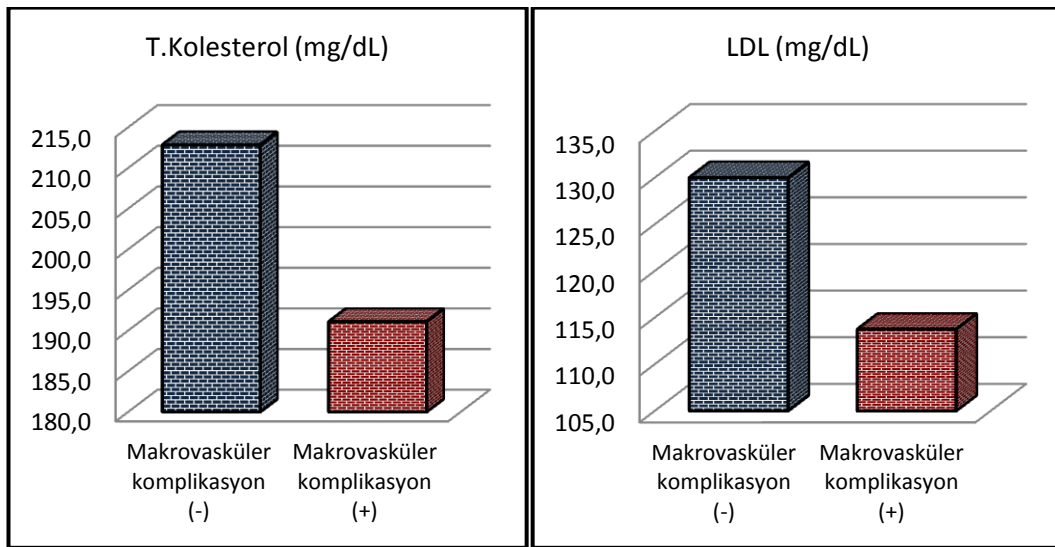
Şekil 5. Hasta gruplarında ürik asit ve ALT düzeylerinin karşılaştırılması

Makrovasküler komplikasyon gelişmiş ve makrovasküler komplikasyon gelişmemiş grupta AST ve GGT değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.



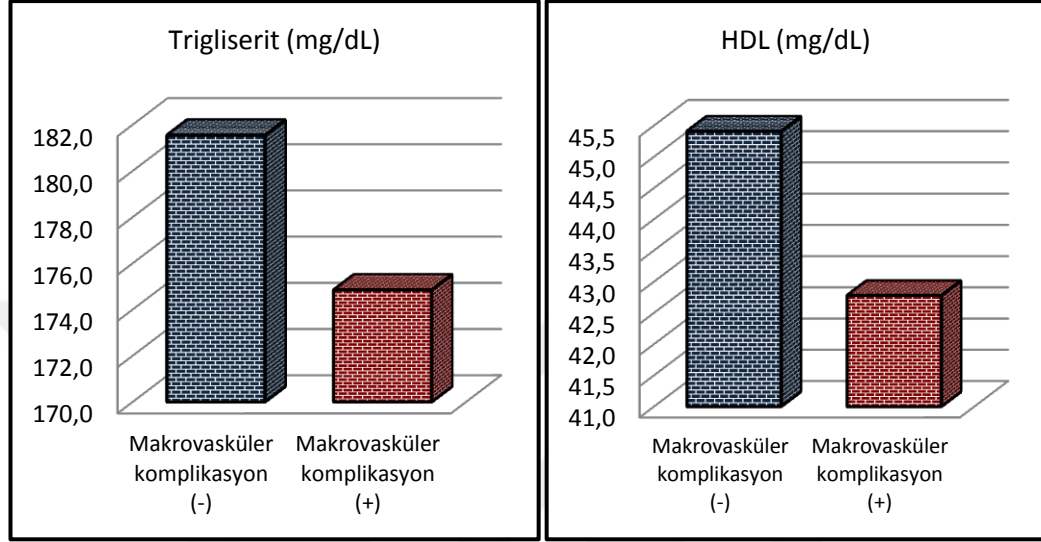
Şekil 6. Hasta gruplarında AST ve GGT düzeylerinin karşılaştırılması

Makrovasküler komplikasyon gelişmiş grupta LDL değeri makrovasküler komplikasyon gelişmemiş gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Makrovasküler komplikasyon gelişmiş grupta total kolesterol değeri makrovasküler komplikasyon gelişmemiş gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü.



Şekil 7. Hasta gruplarında T.Kolesterol ve LDL düzeylerinin karşılaştırılması

Makrovasküler komplikasyon gelişmiş ve makrovasküler komplikasyon gelişmemiş grupta HDL ve Trigliserid değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.



Şekil 8. Hasta gruplarında Trigliserit ve HDL düzeylerinin karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Metabolik sendrom insülin direnci, abdominal obezite, dislipidemi ve HT gibi bir dizi kardiovasküler risk faktörlerinin birbirine eşlik ettiği bir klinik durumdur. Metabolik sendromun genel popülasyonda kardiyovasküler hastalıklar ile yakın ilişkide olduğu gösterilmiştir (95).

Ülkemizde, 2004 yılında yapılan METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) sonuçlarına göre 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde metabolik sendrom sıklığı %33.9 olarak saptanmıştır. Aynı değerlendirme cinsiyete göre yapıldığında oranlar kadınlarda %39.6 ve erkeklerde % 28 olarak bulunmuştur. METSAR'a göre erkeklerde 20–29 yaş arasında prevalans % 10,7 iken, 70 yaş üzerinde bu oran %49'a ulaşmaktadır. Kadınlarda ise 20–29 yaş arasında %9,6 oranında görülen metabolik sendrom, 60–69 yaşlarında %74,6 gibi ürkütücü oranlara ulaşmaktadır (96).

Çalışmamızdaki hastaların tümü göz önüne alındığında metabolik sendrom sıklığı %65,5 olarak bulundu. Türkiye'de Metabolik Sendrom üzerine yapılmış en büyük çalışmalardan olan METSAR çalışmasının genel popülasyon sonuçlarını bizim çalışmamızın verileri ile karşılaştırdığımızda elde ettiğimiz sonuç yüksek gibi görünse de çalışmamızdaki hasta popülasyonunun tamamını insülin direncinin en önemli yansımalarından olan tip 2 DM tanılı hastaların oluşturması bu durumu açıklayabilir. Butler ve ark. üçbinin üzerindeki hastada yapmış oldukları çalışmada diyabetik hastalardaki metabolik sendrom oranını %77.9 olarak bulmuşken, Monami ve ark. diyabetik hastalarda %67.1 metabolik sendrom sıklığına rastlamaları da bu durumu desteklemektedir (97,98).

Biz çalışmamızda yetişkinlerde görülen tip 2 diyabetin, insülin salgısındaki yetersizliğin yanında periferik dokuların yetersiz insülin cevabına bağlı geliştiğini ve bu nedenle asıl patolojinin insülin direnci olduğunu, periferik dokularda insülin yanıtının azalmasıyla başlayan ve beraberinde hipertansiyon, hiperlipidemi, ve obezitenin görüldüğü metabolik sendromun diyabetik hastalarda daha fazla makrovasküler komplikasyon oluşturabileceğini göstermeyi hedefledik. Karşılaştırma sonucunda makrovasküler komplikasyon gelişmiş grupta metabolik sendrom oranını makrovasküler komplikasyon gelişmemiş gruptan anlamlı ($p < 0.05$)

olarak daha yüksek bulduk. Alexander ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada diyabetik hastalardaki metabolik sendrom sıklığı çok yüksek bulunmuş ve metabolik sendrom saptanmayan diyabetik hastalara göre metabolik sendrom varlığında KKH prevalansının anlamlı bir şekilde artmış olduğunu saptamışlar (99). Guzder ve ark. 428 diyabetik hastanın incelendiği 5 yıllık prospektif bir çalışmada metabolik sendrom mevcut olan diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalık gelişme riskinin artmış olduğunu gözlemlemişler (100). Daha büyük hasta popülasyonu ile yapılmış bir çalışmada da metabolik sendromlu hastalarda artmış kardiyovasküler risk gösterilmiştir (101).

Klinik laboratuvarlarda serum GGT aktivitesi karaciğer disfonksiyonu ve alkol tüketiminin bir göstergesi olarak uzun yıllardır kullanılmaktadır (102). Conigrave ve ark. serum GGT aktivitesi ve ölüm riski arasındaki ilişkiyi gösteren çalışması ile farklı bir bakış açısı kazanan bu konu GGT seviyeleri ile tüm nedenli ve kardiyovasküler ölümler arasında güçlü bir ilişki olduğu ve bu ilişkinin alkol tüketiminden bağımsız olduğunun gösterilmesiyle daha da önem kazanmış, kardiyovasküler sistem hastalıklarında GGT aktivitesindeki artışın mekanizması kesin olarak ortaya konulmasa da oksidatif stres ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (103,104). Bizim çalışmamızda ise literatürün aksine kardiyovasküler hastalık gelişimi ile GGT seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki gözlemedik. Bununla birlikte daha büyük hasta sayısı ile yapılacak bir çalışmada anlamlı bir ilişkinin saptanması söz konusu olabilir.

Obezite, günümüzde kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Hem kilo fazlalığı, hem de obezite kardiyovasküler hastalıktan ölüm riski ile ilişkilidir. Espeland ve ark. yapmış oldukları çok merkezli VKİ > 25 kg/m² olan 5145 hastanın 1 yıl boyunca izlendiği bir çalışmada hastaların günlük kalori alımlarının azaltılması ve fiziksel aktivitelerinin artırılmasıyla hastaların kilo kaybı ile beraber HbA1c, kan basıncı ve lipid profillerinde anlamlı bir düzelme görüldüğü ve kardiyovasküler hastalık riskinin azaldığı belirtilmiştir (105). Küba'da yapılan bir çalışmada ekonomik kriz boyunca izlenen hastalarda günlük enerji alımının ortalama 2,899 kaloriden 1,863 kaloriye düştüğü, buna bağlı olarak obezite prevalansının %14'ten %7'ye gerilediği ve KAH'a bağlı ölümlerde %35, inmeye bağlı ölümlerde

ise %20 azalma görüldüğü gösterilmiştir (106). Baker ve arkadaşlarının Danimarka'da yaptığı uzun dönemli bir çalışmada da çocukluk döneminde artmış VKİ'nin yetişkin dönemdeki KKH artışı ile doğrudan ilişkisi olduğu gösterilmiştir (107). Bizim çalışmamızda ise literatürün aksine VKİ, boy ve kilo açısından her iki grupta anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bununla beraber daha büyük hasta sayısıyla yapılacak bir çalışmada herhangi bir ilişkinin net olarak ortaya konmasının daha doğru olacağını düşünmekteyiz.

Son yıllarda ürik asit seviyelerindeki yükselmenin metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık gelişme riskiyle beraber olduğunu gösteren çalışmalar yayınlanmıştır (108,109). İnsülinin ürik asitin renal atılımını azalttığı, hiperinsülinemi ile karakterize metabolik sendromda da ürik asit seviyelerinin arttığı gözlenmiş, hatta fazla kilolu ya da obez olmadan da hiperüriseminin görülebileceği bildirilmiştir. Goodarzynejad ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hem erkeklerde hem de kadınlarda KAH için şüpheli semptomları olan hastalara yapılan koroner anjiyografide koroner arter hastalığı tanısı ve şiddeti ile hiperürisemi arasında pozitif bir ilişki olduğu bulunmuştur (110). Hergenç ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada koroner kalp hastalığı olanların ürik asit düzeyleri, koroner kalp hastalığı olmayanlardan anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (111). Biz de beklediğimiz gibi makrovasküler komplikasyon gelişmiş hastalarda ürik asit seviyelerini, makrovasküler komplikasyon gelişmemiş hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulduk.

Açlık plazma glukozunun diyabetes mellitus için de eşik değer kabul edilen 7 mmol/L'nin üzerindeki konsantrasyonlarda kardiyovasküler hastalıklar için risk oluşturduğu bilinmektedir (112). Sarwar ve arkadaşlarının inme, myokard infarktüsü, ve anjina hikayesi olmayan diyabetik hastaları kapsayan bir çalışmasında açlık plazma glukozu artışının artmış inme ve KKH riski ile birlikte olduğu gösterilmiştir (113). Lawes ve ark. diyabetik hastalarda her 1 mmol/L'lik APG düşüşü için inme riskinde %20 ve iskemik kalp hastalığı riskinde %23 azalma sağlandığını belirtmiştir (114). Bizim hasta grubumuzda da makrovasküler komplikasyon gelişmiş grupta APG değeri komplikasyon gelişmemiş gruba göre anlamlı ($p < 0.05$) olarak yüksek

bulundu. Bu durum kan şekeri regülasyonunun diyabetin komplikasyonlarından korunma açısından önemini bir kez daha ortaya koymuştur.

Glikolize hemoglobin ya da HbA1c şeker kalıntılarının enzimatik olmayan bir biçimde proteinlerin amino gruplarına bağlanması ile oluşur. Diyabetik hastalarda mikrovasküler komplikasyon gelişimi ile uzun dönem glisemik kontrolü gösteren HbA1c arasındaki ilişki bilinmektedir. Daha tartışmalı olan makrovasküler komplikasyon gelişimini araştıran Selvin ve arkadaşları 1626 diyabetik hastayı 8-10 yıl boyunca incelemiş, yüksek HbA1c seviyelerinin artmış kardiyovasküler hastalık ile ilgili olduğu sonucuna varılmıştır (115). Ayrıca Ravipati ve arkadaşlarının çalışmasında koroner anjiyografi yapılan 315 diyabetli hasta incelenmiş ve HbA1c düzeyi ile etkilenen damar sayısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. (0, 1, 2, veya >3 damar hastalarında sırasıyla HbA1c seviyesi %6.7, %8.0, %8.8 ve %10.4 olarak bulunmuştur; $p<0.05$) (116). Bununla birlikte bizim hasta gruplarımız arasında HbA1c düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Bunun nedeninin de çalışmamıza katılan diyabetik hastaların antidiyabetik tedavi altında olduğunu ve bu nedenle kan glukoz düzeylerinin birbirine yakın olduğunu düşünmekteyiz.

Metabolik sendromda ve tip 2 diyabette tespit edilen dislipideminin, insülin direnci ve buna sekonder gelişen hiperinsülinemi sonucu olduğu düşünülmektedir. Bu tip dislipidemide hipertrigliseridemi ve düşük HDL kolesterol görülmesine rağmen LDL kolesterolün kantitatif olarak sağlıklı kişilerden anlamlı derecede yüksek olmadığı fakat kalitatif olarak farklı (küçük ve yoğun partikülü) olduğu bilinmektedir (117,118). Tip 2 diyabetik hastalardaki kolesterol düzeyleri ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki birçok prospektif çalışma ile incelenmiş ancak sonuçların çelişkili olduğu görülmüştür. Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT), total kolesterolün kardiyovasküler hastalık gelişiminde en az sigara içimi ve kan basıncı yüksekliği kadar önemli olduğunu vurgulamıştır (119). Finlandiya'da yapılan bir çalışmada TG seviyesindeki yükselme ve HDL kolesterol seviyesindeki azalmanın diyabetik hastalarda KAH riskini artırdığını ortaya koymuş, United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) verilerine dayandırılan bir çalışmada ise düşük HDL kolesterol ve yüksek LDL kolesterolün, kardiyovasküler hastalık gelişimine birlikte etki ettikleri gösterilmiştir (120). Çalışmamızda ise her iki

grubun lipid profili incelendiğinde makrovasküler komplikasyon gelişmiş grupta LDL ve Total Kolesterol anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşük bulunurken, HDL ve Trigliserit düzeyleri arasında anlamlı ($p > 0.05$) bir farklılık gözlenmemiştir. Bu duruma hasta popülasyonu seçiminde dislipidemilerde kullanılan ilaçlara dikkat edilmemesi yol açmış olabilir. Bununla beraber daha büyük hasta sayısı ile yapılacak bir çalışmada herhangi bir ilişkinin net olarak ortaya konmasının daha doğru olacağını düşünmekteyiz.



6. SONUÇ

Diyabet neden olduğu mikro ve makrovasküler komplikasyonlarla mortalite ve morbiditeyi etkilemekte ve ülkelerin sağlık harcamalarında gittikçe artan bir yük oluşturmaktadır. İnsülin direnci zemininde gelişen heterojen bir hastalık olan metabolik sendrom ise modern kent hayatının getirdiği sedanter yaşam ve yüksek kalorili beslenme sonucu giderek büyüyen bir toplumsal sağlık sorunu haline gelmiştir. Hem diyabette hem de metabolik sendromda kardiyovasküler hastalık riskinin artmış olduğu düşünölmektedir. Biz de çalışmamızda makrovasküler komplikasyon gelişmiş hastalarda metabolik sendrom sıklığının artmış olduğunu gösterdik. Bunun yanında son yıllarda kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi araştırılan hiperüriseminin de komplikasyon gelişmiş hastalarda daha yüksek olduğunu gördük. Bu bilgiler ışığında insülin direnci ve çağımızın hastalığı denilen metabolik sendromla mücadelenin kardiyovasküler hastalıklardan korunmada etkili olacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2016: Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care 2016; 39 (Supplement 1): S13S22.
2. Watkins PJ, Drury PL, Howell SL :Diabetes and its management 5 th ed. Blackwell Co. 1996;3
3. International Diabetes Federation, International Diabetes Federation, World Diabetes Foundation. Diabetes Atlas. 2nd ed. Brussel: International Diabetes Federation Publ. 2003
4. Balkau B, Eschwege E. The diagnosis and classification of diabetes and impaired glucose regulation. In: Pickup JC, Williams G, eds. Textbook of Diabetes. 3rd ed. Vol. I. Massachusetts, Oxford, Victoria, Berlin, Turin: Blackwell Sci. 2003; Ch.2.1-2.13
5. Zimmet P, Williams J, de Courten M. In Wass JAM, Shalet SM, Gale E, Amiel S, eds. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes. Oxford, New York: Oxford University Press; 2002; p.1635-46
6. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. Diabetes Care. 2001; 24:683-689.
7. Fox CS, Coary S, Sorlie PD et al. Trends in cardiovascular complications of diabetes. JAMA, J.Am. Med. Assoc. 2004;292,2495-2499,
8. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2017
9. Lee Goldman, Andrew I. Schafer; Goldman's Cecil Medicine Güneş Tıp Kitabevleri 24.baskı 2015; 1475-1504
10. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. Temel İç Hastalıkları. Güneş Kitabevleri 3.baskı 2012; 2078-2151
11. Boyle JP, Engelgau MM, Thompson TJ, Goldschmid MG, Beckles GL, Timberlake DS, et al. Estimating prevalence of type 1 and type 2 diabetes in a population of African Americans with diabetes mellitus. Am J Epidemiol 1999; 149 (1): 55-63.
12. Bruno G, Runzo C, Cavallo-Perin P, Merletti F, Rivetti M, Pinach S, et al. Incidence of Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults Aged 30–49 Years The populationbased registry in the province of Turin, Italy. Diabetes Care 2005; 28 (11): 2613-2619.

13. Evans JMM, Newton RW, Ruta DA, MacDonald TM and Morris AD. Socioeconomic status, obesity and prevalence of Type 1 and Type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Med* 2000; 17 (6): 478-480.
14. Holman N, Young B and Gadsby R. Current prevalence of Type 1 and Type 2 diabetes in adults and children in the UK. *Diabetic Med* 2015; 32 (9): 1119-1120.
15. Zimmet P, Dowse G, Finch C, King H. The epidemiology and natural history of NIDDM—lessons from South Pasific. *Diabetes Metabo Rev.* 1990; 6:91-124
16. Global report on diabetes. World Health Organization, Geneva, 2016.
17. NCD Risk Factor Collaboration. "Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4· 4 million participants." *The Lancet.* 2016; 1513-1530
18. Satman I, Yilmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S et al. Population-based study of Diyabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the turkish Diyabetes epidemiology study (TURDEP). *Diyabetes Care.* 2002; Sep.25 (9):1551-6
19. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincceg N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013; 28 (2): 169-180
20. Lear SA, Teo K, Gasevic D, Zhang X, Poirier PP, Rangarajan S et al. The association between ownership of common household devices and obesity and diabetes in high, middle and low income countries. *CMAJ.* 2014; 186(4):258-66
21. McPhee SJ, Papadakis MA and Tierney LM. *Current Medical Diagnosis & Treatment* 2010, McGraw-Hill Medical, New York 2010
22. International Diabetes Federation (IDF), *Diabetes Atlas 7th Edition*, 2015
23. TURDEP-II Study Group. Diabetes epidemic in Turkey: results of the second population-based survey of diabetes and risk characteristics in Turkey (TURDEP-II). *Diabetologia* 2011; 54: 140.
24. Kasper DL, Fauci AS, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 19th ed. USA: McGraw Hill Education; 2015.
25. Fang P, Shi M, Zhu Y, Bo P, Zhang Z. Type 2 diabetes mellitus as a disorder of galanin resistance. *Experimental gerontology* 2016; 73, 72-77.

26. Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacopson AM, Moses AC, Smith RJ. Joslin's Diabetes Mellitus. Yumuk M(çev.ed). İstanbul Medikal Yayıncılık, 2008; 331-9.
27. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato A, Eckel R, Franklin B, Spertus JA. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. *Circulation*, 2005; 112(17), 2735-2752.
28. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes research and clinical practice*, 1995; 28(2), 103-117.
29. Ulusal Diyabet Kongresi, Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi -2011
30. Strippoli GF, Bonifati C, Craig M, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin III reseptör antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;4: CD006257
31. Dronovalli S, Duka I, Bakris GL. The pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nat Rev Endocrinol*. Excellent summary of our current understanding of the etiology of diabetic kidney disease 2008; 4:444-452
32. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9
33. Aiello LM. Perspectives on diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2003; 136:122.
34. Frank RN. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2004; 350:48.
35. Kohner EM, Aldington SJ, Stratton IM, United Kingdom Prospective Diabetes Study; diabetic retinopathy at diagnosis of non-insulin-dependent diabetes mellitus and associated risk factors, *Arch Ophthalmol*. 1998; 116, 297-303
36. Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, et al. Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Care* 2001; 24:250-6.
37. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies:update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity and treatment.*Diabetes Care*.2010; 33:2285-2293.
38. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications(DCTT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005; 353:2643-2653

39. Summary of Revisions for the 2009 Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care* 2009; 32 Suppl 1: S3-5. Erratum in: *Diabetes Care* 2009; 32:754.
40. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and Cardiovascular Disease. The Framingham Study. *JAMA* 1979; 241: 2035–8.
41. Keskin Ö, Balcı B. Diabetes Mellitus ve Kardiyovasküler Komplikasyonlar. *Kafkas J Med Sci* 2011; 1(2):81–85
42. Buse JB, Gindberg HN, Bakris GL, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Diseases in People With Diabetes Mellitus: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2007; 115: 114–26.
43. Gürsoy G. Diyabet ve miyokartinfarktus, kardiyomyopati. *Türkiye Klinikleri Endokrinoloji Özel sayı* 2008; 1(1): 29-37
44. Shaw LJ, Iskandrian AE. Prognostic value of gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol* 2004; 11:171-85.
45. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348:383-93.
46. Zarko S. Aminoff M. *Neurology and General Medicine*. 4. baskı (395-405).
47. Idris I, Thomson GA, Sharma JC. Diabetes mellitus and stroke. *Int J Clin Pract* 2006; 60(1):48-56.
48. Rohit R. Das, MD, Seshadri S. Diabetes and Stroke. *DM Current Cardiovascular Risk Reports* 2009; 3:35-41.
49. Merel JA, Biessels GJ. Diabetes, hyperglycaemia, and acute ischaemic stroke, *Lancet Neurol* 2012; 11:261-271.
50. McDermott M, Greenland P, Liu K. Leg symptoms in peripheral arterial disease: associated clinical characteristics and functional impairment. *JAMA* 2001; 286(13):1595-9.
51. Gardner AW, Afaq A. Management of lower extremity peripheral arterial disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2008; 28:349-57
52. Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, Knowler WC. Components of the metabolic syndrome and incidence of type 2 diabetes, *Diabetes*, 2002; 51: 3120-3127.

53. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; Dec;37(12):1595-607
54. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1999
55. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143–3421.
56. International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome 2006
57. Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği, Metabolik Sendrom Kılavuzu-2009
58. Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 2003; 26: 575-581.
59. Onat A, Keleş İ, Çetinkaya A, Başar Ö, Yıldırım B, Erer B, Ceyhan K, Eryonucu B, Sansoy V. Prevalence of Coronary Mortality and Morbidity in the Turkish Adult Risk Factor Study: 10-year Follow-up Suggests Coronary "Epidemic". *Türk Kardiyol Arş* 2001; 29:1-1
60. Metsar Metabolik Sendrom Araştırma Grubu. Metabolik Sendrom Araştırması METSAR 20. Ulusal Kardiyoloji Kongresi Antalya-Türkiye 2004
61. Gelmez MY, Kasapoğlu P, Adaş ÇU, Tahralı İ, Bilgiç GS, Çevik A, Deniz G. Metabolik sendromda deneysel hayvan modelleri. *Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 2012; 2: 15-21.
62. Day C, Metabolic Syndrom, or what you will: definitions and epidemiology. *Diabetes and vasc dis res*. 2007; 4: 32–8.
63. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome -a new world- wide definition. A Consensus Statement from the new International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23: 469-480.
64. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, Tuttle KR, Short RA, Glushakova O, et al. A causal role for uric acid in fructose -induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290: 625-631.
65. Shulman GI. Cellular mechanisms of insülin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106: 171-177.

66. Altuntaş Y. İnsülin direnci ve ölçüm metodları. (Ed). Yenigun M. Her yönüyle diabetes mellitus. 2. Basım, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi 2001; 839 -852.
67. Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*, 2006; 444:881-886
68. Oğuz A, Sağun G, Uzunlulu M, Alpaslan B, Yorulmaz E, Tekiner E, Sarişik A. Frequency of abdominal obesity and metabolic syndrome in healthcare workers and their awareness levels about these entities. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2008; Jul;36(5):302-9.
69. Fain JN. Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the nonfat cells. *Vitam Horm* 2006; 74: 443–477.
70. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight - reduced subjects. *Nat Med* 1995; 1: 1155 –1161.
71. Haffner SM, D'Agostino RJ, Mykkanen L, Tracy R, Howard B, Rewers M, et al. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. Relation to cardiovascular risk factors: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 1999; 22: 562 -568.
72. Rocchini AP. Obesity Hypertension. *AJH* 2002; 15: 50-52
73. Okan V, Araz M. Primer Hipertansiyon ve İnsülin Direnci. *Arşiv* 2000; 9: 181-191.
74. Brunzell JD, Hokanson JE. Dyslipidemia of central obesity and insulin resistance. *Diabetes Care* 1999; 22(3):10-3.
75. Kendall DM, Harmel AP. The metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease: Understanding the role of insulin resistance. *Am J Manag Care* 2002; 8(20): 635-53.
76. Wang, Y.; Snel, M.; Jonker, J.T.; Hammer, S.; Lamb, H.J.; de Roos, A.; Meinders, A.E.; Pijl, H.; Romijn, J.A.; Smit, J.W.; et al. Prolonged caloric restriction in obese patients with type 2 diabetes mellitus decreases plasma CETP and increases apolipoprotein AI levels without improving the cholesterol efflux properties of HDL. *Diabetes Care* 2011; 34, 2576–2580.
77. Nieuwdorp M, Stoes ES, Meijers JC. Hypercoagulability in the metabolic syndrome *Current Opinion in Pharmacology* 2005; 5: 155-59.
78. Deedwania PC. Mechanisms of Endothelial Dysfunction in the Metabolic Syndrome *Current Diabetes Reports* 2003; 3: 289–92.

79. Baumann H. The acute phase response. *Immunol Today* 1994; 15(2): 74-80.
80. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340(6): 448-54.62.
81. Kushner I. The phenomenon of the acute phase response. *Ann NY Acad Sci* 1982; 389: 39.
82. Rifai N, Tracy RP, Ridker PM. Clinical efficacy of an automated high sensitivity C-reactive protein assay. *Clin Chem* 1999; 45(12): 2136-41.
83. Buğdaycı G, Polat Düzgün A, Koca Y, Sezer S, Turhan T. Metabolik Sendromu olan ve Olmayan Yaşlı Bireylerde hs-CRP'nin Önemi. *Türk Geriatri Dergisi* 2005; 8(2): 57-60.
84. Ockene IS, Matthews CE, Rifai N, Ridker PM, Reed G, Stanek E. Variability and classification accuracy of serial high-sensitivity C-reactive protein measurements in healthy adults. *Clin Chem* 2003; 47(3): 444-50.
85. Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, Wilson PW, D'Agostino RB. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Circulation*, 2004; 110: 380-385
86. İmmünoloji. Kılıçturgay K (editör). 3. baskı. Bursa Nobel ve Güneş Yayınevleri; 2003: 226-227.
87. Festa A, Hanley AJ, Tracy RP, D'Agostino R Jr, Haffner SM. Inflammation in the prediabetic state is related to increased insulin resistance rather than decreased insulin secretion. *Circulation* 2003; 108(15): 1822-30.
88. Choi KM, Lee J, Lee KW, et al. Comparison of serum concentrations of C-reactive protein, TNF-alpha, and interleukin 6 between elderly Korean women with normal and impaired glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 64(2): 99-106.
89. Caballero AE. Endothelial dysfunction in obesity and insülin resistance: A road to diabetes and heart disease. *Obesity Research* 2003; 11: 1278-1289.
90. Franks, S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl j med*, 1995; (333), 853-861.
91. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalance and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 165-169.

92. Angulo P, Lindor KD. Non-alcoholic fatty liver disease: Quadrennial review. *The Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2002; 17:186-190.
93. McCullough AJ. Update on nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34: 255-62
94. Sonsuz A, Baysal B. Karaciğer Yağlanması ve Nonalkolik Steatohepatit. *Güncel Gastroenteroloji*, 2011; 15 (2), 98-106
95. Saito T, Mochizuk T, Uchida K, Tsuchiya K, Nitta K. Metabolic syndrome and risk of progression of chronic kidney disease: a single-center cohort study in Japan, *Heart Vessels* 2013; 28: 323–329.
96. Kozan Ö, Oğuz A, Abacı A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutrition*.2007; 61: 548-53.
97. Butler J, Rodondi N, Zhu Y, et al. Metabolic syndrome and the riskof cardiovascular disease in older adults. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1595–602.
98. Monami M, Lamanna C, Balzi D, et al. Metabolic syndrome and cardiovascular mortality in older type 2 diabetic patients: a longitudinal study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008; 63:646–9.
99. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003; 52:1210–1214
100. Guzder RN, Gatling W, Mullee MA, Byrne CD. Impact of metabolic syndrome criteria on cardiovascular disease risk in people with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetologia* 2006; 49:49–55.
101. Wilson PW, D’Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005; 112:3066–72.
102. Whitfield JB. Gamma glutamyl transferase. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2001; 38: 263- 355.
103. Conigrave KM, Saunders JB, Reznik RB, Whitfield JB. Prediction of alcoholrelated harm by laboratory test results. *Clin Chem* 1993; 39: 2266-70.
104. Shankar A, Li J. Association between serum gamma-glutamyltransferase level and prehypertension among US adults. *Circ J* 2007; 71: 1567-72.

105. Look AHEAD Research Group: Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the Look AHEAD trial. *Diabetes Care* 2007; 30:1374 – 83
106. Franco M, Orduñez P, Caballero B, Tapia Granados JA, Lazo M, Bernal JL, et al. Impact of energy intake, physical activity, and population-wide weight loss on cardiovascular disease and diabetes mortality in Cuba, 1980-2005. *Am J Epidemiol.* 2007; 166:1374-80.
107. Baker JL, Olsen LW, Sørensen TI. Childhood bodymass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. *N Engl J Med* 2007; 357:23-29.
108. Fu CC, Wu D, Wang JH, Yang WC, Tseng CH. Association of C-reactive protein and hyperuricemia with diabetic nephropathy in Chinese type 2 diabetic patients. *Acta Diabetologica* 2009; 46(2), 127–134.
109. Feig DI, Kang D, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *The New England Journal of Medicine* 2008; 359(17), 1811–1821.
110. Goodarzynejad H, Anvari M, Boroumand M, Karimi A, Abbasi S, Davoodi G. Hyperuricemia and the presence and severity of coronary artery disease. *Laboratory Medicine* 2015; 41(1), 40-45.
111. Hergenç G., Onat A., Türkmen S., Uyarel H. , Uzunlar B., Yazıcı M., Sarı İ., Keleş İ., Can G., Şansoy V. Toplumumuzda Ürik Asid Düzeyleri: Metabolik Sendromun bir Belirleyicisi ve Koroner Hastalığın Özellikle Kadınlarda bir Göstergesi. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, 2004; 32.2: 71-81.
112. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999; 22: 233–40.
113. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative metaanalysis of 102 prospective studies *Lancet.* 2010; 375:2215–2222.
114. Lawes CM, Parag V, Bennett DA, et al. Blood glucose and risk of cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *Diabetes Care* 2004; 27: 2836–42.
115. Selvin E, Coresh J, Golden SH, Brancati FL, Folsom AR, Steffes MW. Glycemic control and coronary heart disease risk in persons with and without diabetes: the atherosclerosis risk incommunities study. *Arch Intern Med* 2005; 165:1910–1916

116. Ravipati G, Aronow WS, Ahn C, Sujata K, Saulle LN, Weiss MB. Association of hemoglobin A(1c) level with the severity of coronary artery disease in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2006; 97:968-9.
117. TEMD Lipid Metabolizma Bozuklukları Tanı ve Tedavi Kılavuzu- 2017
118. Warraich J, Rana S. Dyslipidemia in diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Cardiovascular Endocrinology*, 2017; 6(1), 27-32.
119. Stamler J, Neaton JD. The Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) Importance Then and Now. *JAMA*.2008; 300(11):1343–1345
120. American Diabetes Association. "Management of dyslipidemia in adults with diabetes." *Diabetes care*. 2002; 25:74-77.