



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ  
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**MİKROALBUMİNÜRİSİ POZİTİF VE NEGATİF OLAN TİP 2  
DİYABETLİ HASTALARDA KARDİYOVASKÜLER RİSK  
BELİRTEÇLERİNİN DEğERLENDİRİLMESİ**

**DR. DAMLA KÖKSALAN**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL-2018**





**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ  
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**MİKROALBUMİNÜRİSİ POZİTİF VE NEGATİF OLAN TİP 2  
DİYABETLİ HASTALARDA KARDİYOVASKÜLER RİSK  
BELİRTEÇLERİNİN DEğERLENDİRİLMESİ**

**DR. DAMLA KÖKSALAN**

**EğİTİM SORUMLUSU:  
DOÇ. DR. ESMA GÜLDAL ALTUNOğLU**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL-2018**

## ÖNSÖZ

*Hastanemize ve eğitimimize olan katkılarından dolayı Sayın Prof. Dr. Özgür YİĞİT'e;*

*İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne geldiğim ilk günden itibaren bana iç hastalıklarını sevdiren, öğreten, kendisinin asistanı olmaktan onur duyduğum klinik şefim Doç. Dr. Esmâ Güldal Altunoğlu'na;*

*Asistanlık eğitimim süresince bilgilerinden yararlandığım 1. Dahiliye Eğitim görevlisi Uzm. Dr. Cüneyt MÜDERRİSOĞLU'na, 2. Dahiliye Eğitim görevlisi Uzm. Dr. Hayri POLAT'a, 3. Dahiliye Eğitim görevlisi Uzm. Dr. Mehmet Emin PİŞKİNPAŞA'ya, 4. Dahiliye Eğitim görevlisi Doç. Dr. Füsün ERDENEN'e, 6. Dahiliye Eğitim görevlisi Uzm. Dr. Fettah SAMETOĞLU'na;*

*Birlikte çalıştığım, tez dönemimde desteklerini esirgemeyen dostlarım Dr. Serhat Kardeşler, Dr. Günışıl Yalçın, Dr. Seda Aydın'a;*

*Her zaman yol göstericim olan güzel annem Handan Tentaş'a, ablam Duygu Yahşi'ye, yol arkadaşım canım eşim Mehmet Köksalan'a tüm kalbimle teşekkür ederim. İyi ki hayatıma dokundunuz.*

*Dr. Damla Köksalan*

*İstanbul 2018*

# İÇİNDEKİLER

**Sayfa No:**

<b>ÖNSÖZ</b> .....	<b>i</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>ii</b>
<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>iv</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b> .....	<b>vi</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b> .....	<b>vii</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>viii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>ix</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>2</b>
2.1. DİABETES MELLİTUS .....	2
2.1.1. Tanım .....	2
2.1.2. Epidemiyoloji .....	2
2.2. TANI KRİTERLERİ VE SINIFLANDIRMA.....	3
2.2.1. Tip 1 DM Patofizyolojisi.....	8
2.2.2. Tip 2 DM patofizyolojisi.....	9
2.2.2.1. İnsulin salınımında azalma.....	9
2.2.2.2. İnsülin Direnci.....	9
2.2.2.3. Bozulmuş İnsülin Salınımı.....	9
2.2.2.4. Adacık Amiloid Polipeptidin Rolü.....	10
2.2.5.5. Obezitenin Rolü .....	10
2.3. DİYABETİN KOMPLİKASYONLARI.....	11
2.3.1. Diyabetin akut komplikasyonları .....	11
2.3.2. Diyabetin kronik komplikasyonları.....	11
2.3.2.1. Mikrovasküler komplikasyonlar .....	11
2.3.2.1.1. Diyabetik Retinopati .....	11
2.3.2.1.2. Diyabetik Nöropati.....	12
2.3.2.1.3. Diyabetik nefropati.....	12
2.3.2.1.3.1. Mikroalbuminüri .....	13
2.3.2.2. Makrovasküler komplikasyonlar.....	13

<b>3. KARDİYOVASKÜLER RİSK .....</b>	<b>15</b>
<b>4. KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ .....</b>	<b>17</b>
4.1. LDL .....	17
4.2. GGT .....	17
4.3. LİPOPROTEİN A .....	18
4.4. ÜRİK ASİT .....	18
<b>5. MATERYAL VE METOD .....</b>	<b>20</b>
5.1. İSTATİSTİK METOD .....	20
5.1.1. Etik Kurul .....	21
<b>6. BULGULAR .....</b>	<b>22</b>
<b>7. TARTIŞMA .....</b>	<b>31</b>
<b>8. SONUÇ .....</b>	<b>34</b>
<b>9. KAYNAKLAR .....</b>	<b>35</b>

## KISALTMALAR

<b>ACEİİ</b>	: Anjiotensin Konvertaz Enzim İnhibitörü İlaçlar
<b>ARB</b>	: Anjiotensin Reseptör Blokeri
<b>ADA</b>	: Amerika Diyabet Cemiyeti
<b>AKŞ</b>	: Açlık Kan Şekeri
<b>CRP</b>	: C reaktif Protein
<b>CKD-EPI</b>	: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>FABP</b>	: Fatty Acid Binding Protein
<b>GFR</b>	: Glomerül Filtrasyon Hızı
<b>GGT</b>	: Gama Glutamil Transferaz
<b>GLUT</b>	: Glukoz Taşıyıcı Protein
<b>HbA1c</b>	: Glikozile Hemoglobin
<b>HDL</b>	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
<b>HMGKOA</b>	: 3-Hidroksi-3-Metil-Glutaril-Koenzim A
<b>IGT</b>	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
<b>IFG</b>	: Bozukmuş Açlık Glukozu
<b>KAH</b>	: Koroner Arter Hastalığı
<b>KVH</b>	: Kardiyovasküler Hastalık
<b>LDL</b>	: Düşük Dansiteli lipoprotein
<b>LP A</b>	: Lipoprotein A
<b>MDRD</b>	: Modification of Diet in Renal Disease
<b>MODY</b>	: Maturity Onset Diabetes of Young

- OGTT** : Oral Glukoz Tolerans Testi
- TK** : Total Kolesterol
- TURDEP** : Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması
- TNF** : Tümör Nekroz Faktör
- WHO** : Dünya Sağlık Örgütü
- VKİ** : Vücut Kitle İndeksi





# TABLO LİSTESİ

## Sayfa No:

Tablo 1: Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri.....	3
Tablo 2. Asemptomatik erişkinlerde prediyabet tarama kriterleri .....	4
Tablo 3: Diyabetin Sınıflaması .....	5
Tablo 4: Tip 1 DM Evrelemesi .....	8
Tablo 5: Çalışma Verileri.....	22
Tablo 6: Çalışma Verileri.....	23
Tablo 7: Çalışma gruplarındaki bel çevresi ve VKİ düzeyleri.....	23
Tablo 8: Çalışma gruplarındaki sistolik ve diastolik kan basıncı düzeyleri .....	24
Tablo 9: Çalışma gruplarındaki ürik asit düzeyleri.....	25
Tablo 10: Çalışma gruplarındaki LDL düzeyleri .....	26
Tablo 11: Çalışma gruplarındaki GGT düzeyleri.....	27
Tablo 12: Çalışma gruplarındaki AKŞ, HbA1c ve mikroalbuminüri düzeyleri .....	28
Tablo 13: Çalışma gruplarındaki Lp(a) düzeyleri .....	29
Tablo 14: Çalışma gruplarının laboratuvar verileri.....	30

# ŞEKİL LİSTESİ

## Sayfa No:

Şekil 1: Vaka kontrol grubunda VKİ düzeyleri .....	24
Şekil 2: Vaka kontrol gruplarında sistolik ve diastolik kan basıncı düzeyleri.....	25
Şekil 3: Vaka kontrol gruplarında ürik asit düzeyleri .....	26
Şekil 4: Vaka kontrol gruplarında LDL düzeyleri .....	27
Şekil 5: Vaka kontrol gruplarında GGT düzeyleri.....	28
Şekil 6: Vaka kontrol gruplarında HbA1c , AKŞ ve mikroalbuminüri düzeyleri.....	29
Şekil 7: Vaka kontrol grubunda Lp(a) düzeyleri .....	30

## ÖZET

Diabetes mellitus (DM), insülinin mutlak veya göreceli eksikliği ya da insülin direnci ile oluşan, hiperglisemi ile karakterize, karbonhidrat, protein, lipid metabolizmalarının bozukluğu ile seyreden kronik ve ilerleyici bir hastalıktır. Giderek artan sıklığı ve yol açtığı komplikasyonlar ile çok geniş kitleleri ilgilendiren bir sağlık sorunu hale gelen diyabet DSÖ'ye göre gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde endemik boyutlara varmıştır(77,78). Bu hızlı artış diyabeti önleme, varolan diyabeti en iyi şekilde yönetme ve komplikasyonları en aza indirmeyi zorunlu kılmıştır.

Diyabetik nefropatinin erken bir göstergesi olan mikroalbuminüri aynı zamanda kardiyovasküler hastalık gelişimi için bir risk faktörüdür. Kardiyovasküler hastalıklar diyabet hastalarındaki mortalitenin ve morbiditenin önde gelen sebeplerinden olduğu için bu çalışmada mikroalbuminürinin risk faktörleri ve bazı parametreler ile ilişkisi incelenmiştir.

Çalışmada 300 tane tip 2 diyabetli hasta mikroalbuminürisi pozitif ve negatif olanlar şeklinde vaka kontrol gruplarına ayrılmıştır. Mikroalbuminüri; sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, vücut kitle indeksi, LDL, lipoprotein a, HbA1c ile anlamlı ( $p < 0,05$ ) pozitif ilişkili bulunmuştur. Mikroalbuminüri için prediktif olan bu faktörler diyabetli hastalardaki dislipidemi tedavisinin, bireyselleştirilmiş sıkı glisemik kontrolün, hipertansiyon yönetiminin ve diyetin önemini bir kez daha göstermiştir.

## ABSTRACT

Diabetes Mellitus (DM) is a chronic and progressive disease that develops as a result of the absolute or relative deficiency of insulin hormone secretion and/or insulin resistance, is characterized by hyperglycemia and courses with the disorders of carbohydrate, protein and lipid metabolisms. According to WHO, diabetes that has been a health problem concerning large masses with its increasing frequency and its complications has become an endemic disease in the developed and developing countries (77, 78). Its rapid increase has entailed measures to prevent diabetes, manage current cases in the best manner and minimize its complications.

Microalbuminuria, which is one of the early indicators of diabetic nephropathy, is also a risk factor for the development of cardiovascular diseases. Risk factors of microalbuminuria and its relations with some parameters have been examined in this study since cardiovascular diseases are among the leading causes of mortality and morbidity in patients with diabetes.

In this study, 300 patients with type 2 diabetes has been divided into case control groups as patients having positive and negative microalbuminuria test results. Microalbuminuria has found to have a significant positive relation with systolic blood pressure, diastolic blood pressure, body mass index, LDL, lipoprotein, HbA1c ( $p < 0.05$ ). These factors predictive for microalbuminuria has shown the importance of dyslipidaemia treatment of diabetic patients, individualized strict glycemetic control, management of hypertension and diabetes once again.

# 1. GİRİŞ

Diyabet, dünya çapında önemli bir metabolik bozukluktur ve değişken derecelerde insülin direnci, insülin salınımında bozulma ve glikoz üretiminde artış ile karakterizedir(1). Tüm diyabet tiplerinin yaklaşık %80-90'nını oluşturan Tip 2 diyabet morbidite ve mortalitenin toplumda önde gelen nedenlerindedir. Diyabetin yaygın bir komplikasyonu olan kardiyovasküler hastalıklar da bu hastalıktaki artmış mortalitenin önde gelen sebeplerindedir.

Tip 2 diyabetli hastaların yaklaşık %30-40' ında anormal düzeylerde albüminüri mevcuttur(2). Diyabetik nefropatinin erken bir göstergesi olan mikroalbuminüri artmış kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörüdür. Mikroalbuminüri, 24 saatlik bir koleksiyonda 30 ile 300 mg / gün veya spot idrarda 30 ile 300 µg / mg kreatinin olarak tanımlanır. Diyabetik nefropatinin başlangıç dönemindeki glomerüler hiperfiltrasyon ve renal hipertrofiye bağlı olarak artan glomerüler filtrasyon hızı hasarı perdelediği için, mikroalbuminüri ölçümü daha da önem kazanmıştır(3). Aynı zamanda mikroalbuminüri, daha katı kardiyovasküler risk yönetiminin; özellikle daha yoğun tansiyon kontrolü ile sıkı glisemik ve lipid kontrolünün hangi grup hastalara yapılacağını öngördürür(4).

Bruno ve arkadaşlarının ; yedi yıl boyunca 1253 Tip 2 diyabetli hastayı takip ettikleri çalışmada , her yıl tip 2 diyabetik hastaların% 3.7'sinde aşık diyabetik nefropati geliştini ve mikroalbuminürik hastalarda normoalbuminüri ile karşılaştırıldığında bu oranın % 42 oranında daha fazla olduğu gösterilmiştir.(5)

Tüm bunlar göz önüne alındığında mikroalbuminüriye sebep olabilecek risk faktörlerinin araştırılması ve bu sebep sonuç ilişkilerinin kurulması, diyabetik hastalardaki morbidite ve mortaliteyi düşürmek için yapılması gerekenlerin başında gelmektedir.

## 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(6).

#### 2.1.2. Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, 2010 yılında diyabetin prevalansı %6,4 civarındadır. Dünyada 280 milyondan fazla diyabet hastası olduğu tahmin edilmektedir. 2030 yılında yaklaşık 366 milyon kişinin diyabet hastası olacağı öngörüsü yapılmaktadır. Bu artışın özellikle gelişmekte olan ülkelerde 45-64 yaş grubunda çok büyük oranda olacağı vurgusu yapılmaktadır (7,8).

Amerikan Diyabet Derneğinin verilerine göre Amerika birleşik devletlerinde diyabet prevalansı 25,8 milyondur (toplam nüfusun %8,3 ü). Yine bu verilere göre 79 milyon prediyabet hasta bulunmaktadır ve yıllık yeni vaka sayısı 1.9 milyondur. Diyabetin görülme sıklığı yaşla beraber artmaktadır ve yaşlanan dünya nüfusuyla beraber diyabetli hasta sayısının da artacağı tahmin edilmektedir (9).

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı ve İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi işbirliği ile yürütülen 18 Ocak–15 Haziran 2010 tarihleri arası sürdürülen 15 il 540 merkezi kapsayan 20 yaş ve üzerinde 26.499 kişinin katılımı ile gerçekleştirilen ‘‘Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevelans Çalışması-II (TURDEP-II)’’ sonuçlarında erişkin Türk toplumunda diyabet sıklığı %13.7 olarak değerlendirilmiştir. Başka önemli sonuç da diyabetin 1998 yılına göre Türkiye’ de yaklaşık 5 yaş daha erken başladığının belirlenmesi olmuştur. 1998 yılında yapılan TURDEP-I e göre yapılan karşılaştırma sonucunda Türkiye’de diabet sıklığı %90,obezite %44 oranında artmıştır. Türkiye’de DM

prevalansı 2010 yılında erişkin yaş grubunda %7,4'dür ve dünya genelinde DM prevalansındaki artış Türkiye'de de görülmektedir. Bunun sonucunda 2030 yılında Türkiye'de DM prevalansının %9,6 olması beklenmektedir (10).

## 2.2. TANI KRİTERLERİ VE SINIFLANDIRMA

Diyabet tanısı açlık plazma glukozu ölçümü , 75 gr OGTT sonrası 2.saat plazma glukoz ölçümü veya H<sub>1c</sub> ölçümü ile koyulabilir. Güncel diyabet tanı kriterleri tablo 1'de (11,12) görülmektedir.

**Tablo 1: Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri**

<ul style="list-style-type: none"><li>• AKŞ <math>\geq 126</math> mg/dl (<math>\geq 7.0</math> mmol/l) ölçülmesi (Açlık, son 8 saattir kalorik gıda alınmaması olarak tariflenir.)</li></ul>
Veya
<ul style="list-style-type: none"><li>• 75 gram Oral glukoz tolerans testi sırasında 2. saat plazma glukoz değerinin <math>\geq 200</math> mg/dl olması. (Test WHO' nun tariflediği üzere su içerisinde çözülmüş 75 gr glukoz ile yapılmalıdır.)</li></ul>
veya
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ulusal Glukozehemoglobin Standartizasyon Programı (National Glycohemoglobin Standardization Program) tarafından onaylanmış ve Diyabet kontrol ve komplikasyon çalışması (DCCT) ölçümüne göre standartize edilmiş metod kullanan laboratuarda yapılmış olan test sonucuna göre H<sub>1c</sub>&gt;%6.5 olması</li></ul>
veya
<ul style="list-style-type: none"><li>• Günün herhangi bir saatinde alınan venöz plazma örneğinde hipergliseminin <math>\geq 200</math> mg/dl (11.1 mmol/l) olması ve diyabetik semptomların oluşu(diyabetik semptomlar poliüri, polidipsi, kilo kaybı olarak tariflenmiştir.)</li></ul>

**Prediyabet:** İlk defa 1997 ve 2003 yıllarında yapılan çalışmalarda ( 13,14) laboratuvar değerleri diyabet tanı kriterlerine uymayan ancak normal olarak da değerlendirilemeyen hasta grupları için tanımlanmıştır. Bozulmuş açlık glukozu ya da bozulmuş glukoz toleransı olan bireyleri kapsar. Prediyabet obezite, hipertrigliseridemi, dislipidemi, düşük HDL düzeyi ile ilişkilidir.

Bozulmuş açlık glukozu açlık plazma glukoz ölçümünün 100-125mg/dl olması, bozulmuş glukoz toleransı ise 75 gr OGTT sonrası 2. Saat plazma glukozu ölçümünün 140-199mg/dl olması olarak tanımlanır.

Prediyabetik hastaları hangi grup hastalarda tarayacağımızı belirleyen kriterler aşağıda tablo 2’de belirtilmiştir (15):

**Tablo 2. Asemptomatik erişkinlerde prediyabet tarama kriterleri**

Vucüt kitle indeksi 25’ in üzerinde olan erişkinlerde aşağıdakilerden 1 veya daha fazlasının varlığı durumunda:
✓ HbA1C $\geq$ 5,7%, IGT veya IFG si olanlar
✓ Birinci derece akrabasında diyabet olanlar
✓ Gestasyonel DM tanısı almış olan kadınlar
✓ Kardiyovasküler hastalık öyküsü olanlar
✓ Hipertansiyonu olanlar
✓ HDL si 35mg/dl nin altında veya trigliseridi 250 mg/dl üzerinde olanlar
✓ Polikistik over sendromu olan kadınlar
✓ İmmobil hastalar
✓ İnsülin direncini yansıtan muayene bulguları olan hastalar



Diyabet dünya sağlık örgütü tarafından 4 ana gruba ayrılmıştır. Tablo 3 diyabet sınıflamasına gösterir (16).

**Tablo 3: Diyabetin Sınıflaması**

I. Tip 1 diyabet (Beta hücre yıkımına bağlı mutlak insülin eksikliği) A. İmmün nedenli B. İdiyopatik
II. Tip 2 diyabet ( İnsülin eksikliği ile birlikte insülin direncinin baskın olduğu tipten insülin direnci ile beraber insülin salınım kusurunun baskın olduğu tip)
III. Diğer spesifik tipler
A. Beta hücre fonksiyonunda genetik defektler 1. MODY 1 (Kromozom 20, HNF-4 $\alpha$ ) 2. MODY 2 (Kromozom 7, glukokinaz) 3. MODY 3 (Kromozom 12, HNF-1 $\alpha$ ) 4. Diğer çok nadir MODY formları (örneğin, MODY 4: Kromozom 13, insülin promoter faktör-1; MODY 6: Kromozom 2, Nöro D1; MODY 7: Kromozom 9, karboksil ester lipaz) 5. Geçici neonatal diyabetler (6q24 defekti) 6. Kalıcı neonatal diyabet ( Beta hücrelerinde K ATP kanal defekti) 7. Mitokondriyal DNA defekti 8. Diğerleri
B. İnsülin etkisinde genetik defektler 1. Tip A insülin direnci 2. Leprechaunizm 3. Rabson-Mendenhall sendromu 4. Lipoatrofik diyabet 5. Diğerleri

**Tablo 3: Diyabetin Sınıflaması (Devamı)**

<p>C. Ekzokrin pankreas hastalıkları;</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Pankreatit</li><li>2. Travma/Pankreatektomi</li><li>3. Neoplazi</li><li>4. Kistik fibrozis</li><li>5. Hemokromatozis</li><li>6. Fibrokalkülöz pankreatopati</li><li>7. Diğerleri</li></ol>
<p>D. Endokrinopatiler</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Akromegali</li><li>2. Cushing sendromu</li><li>3. Glukagonoma</li><li>4. Feokromositoma</li><li>5. Hipertiroidizm</li><li>6. Somatostatinoma</li><li>7. Aldosteronoma</li><li>8. Diğerleri</li></ol>
<p>E. İlaç ve kimyasala bağlı</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Vakor</li><li>2. Pentamidin</li><li>3. Nikotinic asid</li><li>4. Glukokortikoidler</li><li>5. Tiroid hormonu</li><li>6. Diazoksid</li><li>7. Beta-Adrenerjik agonistler</li><li>8. Tiyazidler</li><li>9. Dilantin</li><li>10. Gama-Interferon</li><li>11. Diğerleri</li></ol>

**Tablo 3: Diyabetin Sınıflaması (Devamı)**

F. Enfeksiyonlar 1. Konjenital rubella 2. Sitomegalovirüs 6 3. Diğerleri
G. İmmün aracıklı diyabetin nadir formları 1. “Stiff-man” sendromu 2. Anti-insülin reseptor antikolar 3. Diğerleri
H. Bazen diyabetle ilişkili olan diğer genetik bozukluklar; 1. Down sendromu 2. Klinefelter sendromu 3. Turner sendromu 4. Wolfram sendromu 5. Friedreich ataksisi 6. Huntington korea 7. Laurence-Moon-Biedl sendromu 8. Myotonik distrofi 9. Porfiria 10. Prader-Willi sendromu 11. Diğerleri
IV. Gestasyonel diyabetes mellitus

### 2.2.1. Tip 1 DM Patofizyolojisi

Altta yatan patofizyolojinin karakterizasyonu Tip 1 diyabette tip 2 diyabete göre daha net tanımlanabilmiştir. Tip 1 diyabetli hastaların birinci derece akrabalarından yapılan çalışmalarda, iki veya daha fazla otoantikor varlığının klinik hiperglisemi ve diyabetin neredeyse kesin göstergesi olduğu açıktır. Progresyon hızı, antikorun ilk tespitindeki yaşa, antikor sayısına, antikor spesifikliğı ve antikor titresine bağlıdır. Glukoz ve HbA1c düzeyleri Tip 1 DM kliniğı ortaya çıkmadan yükseldiğı için, hasta diyabetik ketoasidoza girmeden teşhisi mümkün kılar. Tip 1 DM' nin 3 ayrı evresi mevcuttur (17,18).

**Tablo 4: Tip 1 DM Evrelemesi**

Tip 1 DM	Evre 1	Evre 2	Evre 3
Evre	<ul style="list-style-type: none"><li>• Otoimmunité</li><li>• Normoglisemi</li><li>• Preseptomatik</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Otoimmunité</li><li>• Disglisemi</li><li>• Preseptomatik</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Yeni başlangıçlı hiperglisemi</li><li>• Semptomatik</li></ul>
Tanı kriterleri	<ul style="list-style-type: none"><li>• Multipl Ootoantikor</li><li>• IGT ve IFG yok</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Multipl Ootoantikor</li><li>• Disglisemi: IFG ve/veya IGT</li><li>• AKŞ : 100-125 mg /dl</li><li>• HbA1c: 5,7-6,4% veya eski değerde &gt;%10 dan fazla artış</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Klinik semptom</li><li>• Diyabet tanısı</li></ul>

### **2.2.2. Tip 2 DM patofizyolojisi**

Tip 2 DM patogenezinde en önemli parametre periferik insülin direnci ve rölatif insülin yetmezliğidir.

#### **2.2.2.1. İnsülin salınımında azalma**

Pankreas, kan glukoz düzeyine yanıt olarak yeteri kadar insülin salgılayamaz. Karaciğerde glukoz yapımı aşırı derecede artmıştır. Hepatik glukoz yapımı artışından insülin sekresyon defekti ve sabaha karşı daha aktif olan kontr-insüliner sistem hormonları sorumludur

#### **2.2.2.2. İnsülin Direnci**

Karaciğer, iskelet kası, kalp kası, yağ dokusu gibi insüline yanıt veren hedef dokularda insülin sinyal yolunda oluşan yetersizlik ve bozulmuş biyolojik yanıt insülin direncini tanımlar. İnsüline direnç; kas dokusu, karaciğer ve yağ dokusunda olur. Direnç gelişimi pre-reseptör, reseptör ve post-reseptör düzeyinde ortaya çıkabilir (19).

İnsülinin etki mekanizmasında insülin reseptörüne etki eden tirozin kinaz aktivitesi insülinin fonksiyon gösterebilmesi için önemlidir. Reseptör düzeyinde insülin direncinde insülin reseptör antikorları, insülin reseptör sayısında azalma, tirozin kinaz aktivitesinde bozukluk rol oynar. Post-reseptör düzeyde insülin direnci ise hücre içine glukoz transportundan sorumlu olan GLUT-4'ün aktivasyonundaki fonksiyon kaybı ve glukozun hücre içi metabolizmasında rol oynayan enzim aktivitelerindeki bozukluktan kaynaklanır (20).

Obezite ve fiziksel inaktivite ve yaş insülin direnci için önemli risk faktörleridir. Gebelik, sigara, yanık, enfeksiyon, travma, malnutrisyon, cerrahi işlemler; beta bloker, diüretik, steroid, oral kontraseptifler gibi ilaçlar insülin direncinin diğer risk faktörleridir (21).

#### **2.2.2.3. Bozulmuş İnsülin Salınımı**

Normal bireylerde insülin proinsülinin parçalanmasıyla elde edilir. Salgılanan insülinin %10-20 sini proinsülin oluşturmaktadır, buna karşılık tip 2

DM hastalarında bazal olarak salgılanan proinsülin/insülin  $>40\%$  oranında artmıştır (22). Proinsülin artışı beta hücre disfonksiyonunun bir göstergesidir (23). Bulgular beta hücrelerde proinsulinin insüline dönüşümü tip 2 diyabette bozulduğunu ya da granüllerde yeterli olgunlaşma zamanı olmadığı için daha fazla proinsülin salgılandığını göstermektedir.

#### **2.2.2.4. Adacık Amiloid Polipeptidin Rolü**

Adacık amiloid polipeptid (AAPP) pankreas beta hücrelerinde insülin salgılayan granüllerde depolanmaktadır. Serumda insülin konsantrasyonunun onda biri düzeyde bulunan ve insülinle beraber salgılanan amilin Tip 2 diyabet hastalarının pankreasında normal bireylerden daha yüksek miktarlarda bulunur (24).

Yüksek konsantrasyondaki amilinin, hücre içine glukoz alımını azaltarak ve endojen

insülin salgısını inhibe ederek, tip 2 diyabet patogeneğinde direk etkin rol oynadığını düşünülmektedir (25).

#### **2.2.5.5. Obezitenin Rolü**

Son yıllarda ülkemizde de bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabet sıklığı önemli oranda artmıştır (26). Bu gruplarda ve diyabet gelişen hastalarda en çarpıcı özellik diyabet riskini artıran kilo artışı ve sedanter yaşamın ön planda gözükmektedir.

Obezite sıklıkla insülin direnci ve hiperinsulinemi ile ilişkilidir ve tip 2 DM ile kardiyovasküler hastalık gelişimi için majör risk faktörüdür (27,28). Adipoz dokunun salgıladığı birçok hormon ve sitokin ateroskleroz ve insülin direncine sebep olduğu bilinse de moleküler temel net olarak anlaşılamamıştır (29,30). Ancak günümüzde adipoz doku kaynaklı TNF alfa, plazminojen aktivatör inhibitörü tip 1, interlekin 6, kompleman 3 ve adinopektinin obezite ilişkili komplikasyonlara neden olabileceği tahmin edilmektedir (31).

## **2.3. DİYABETİN KOMPLİKASYONLARI**

Patofizyolojisine göre farklı gruplarına ayırdığımız diyabetin mikrovasküler, makrovasküler ve nöropatik birçok komplikasyonu; diyabetin tipinden bağımsız bir şekilde tüm gruplarda görülür. Ayrıca telomer yıpranmasının diyabetik hastadaki komplikasyonların sayısı ile ilişkili bir belirteç olduğu görülmektedir (32).

Bu komplikasyonları akut ve kronik komplikasyonlar olarak incelemek hem takip hem tedavi planı için yol gösterici olacaktır.

### **2.3.1. Diyabetin akut komplikasyonları**

Diyabetin akut komplikasyonları diyabetik aciller olarak da tanımlanabilir. Kabaca;

1-Diyabetik ketoasidoz

2-Hiperosmolar hiperglisemik durum

3-Laktik asidoz

4-Hipoglisemi

şeklinde gruplandırılır.

### **2.3.2. Diyabetin kronik komplikasyonları**

#### **2.3.2.1. Mikrovasküler komplikasyonlar**

##### **2.3.2.1.1. Diyabetik Retinopati**

Diyabetik retinopati dünyada çalışan yaş grubundaki insanlarda en önemli körlük sebebidir (33,34). Diyabetik hastada görme kaybı gelişme ihtimali, non diyabetik bir insanın 20 katıdır (35). Gelişme riski hem diyabet süresi hem de hipergliseminin ciddiyeti ile ilişkilidir. Yapılan prospektif çalışmalar tip 1 DM'li hastalarda tanıdan itibaren yaklaşık 20 yıl içinde retinopati geliştiğini gösterirken (36,37) , tip 2 DM'lilerde bu sırada çok daha kısa olup ortalama 7 yıl civarındadır (38). Diyabetik retinopati proliferatif ve nonproliferatif olarak iki grupta incelenir.

Non proliferatif retinopati en sık görülen retinopati şeklidir. Retinanın orta katmanlarında noktasal kanama alanları mevcuttur. Mikroanevrizmalar, eksudalar, intraretinal mikrovasküler anomaliler, maküla ödemi görülebilir. Ağırliğına göre hafif, orta, ağır, şiddetli olarak sınıflara ayrılır.

Proloferatif retinopatide retina yüzeyinde veya optik disk üzerinde yeni damar oluşumu ile birlikte fibröz doku proliferasyonu görülür. Karakterize bulgusu olan neovaskülarizasyonlar retina yüzeyinde özellikle temporal kadranda ve optik disk üzerinde yerleşirler (39).

### **2.3.2.1.2. Diyabetik Nöropati**

En sık rastlanan nöropati periferik sensorimotor polinöropatidir. İlk olarak distal alt ekstremiteleri etkiler. Hastalığın ilerlemesiyle duyu kayıp proksimale doğru çıkar. Tipik olarak eldiven-çorap tarzı duyu kaybına yol açar.

Otonomik nöropati de diyabetik hastalarda görülen ve hayat kalitesini düşüren unsurlardandır. Tanı anında Tip 2 DM'li hastaların %70'den fazlasında mevcuttur (40). Semptomlar hangi organa ait sinir sisteminin otonomik nöropatisi olduğuna göre değişmektedir. Mide hareket bozuklukları, erektil disfonksiyon, ortostatik hipotansiyon örnek otonomik nöropatilerdendir. Özellikle kardiyak otonomik nöropati kardiyak aritmilere sebep olabileceğinden mortaliteyi arttırmaktadır Benzer otonomik nöropatilerin bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda da görülmesi dikkat çekicidir (40).

### **2.3.2.1.3. Diyabetik nefropati**

Diyabetli hastaların yaklaşık %20-40'ında bulunur ve son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyebilir. Tip 2 DM'li hastalarda tanı anında dahi bulunabilirken, tip 1 DM' li hastalarda tanıdan en az 5 yıl sonra ortaya çıkar (41).

Diyabetik nefropatili hastalarda kardiyovasküler hastalık riski önemli derecede artmıştır. Daha da fazlası bu hastalar, koroner kalp hastalığı olan hastaların kardiyovasküler riski ile karşılaştırıldığında çok daha yüksek kardiyovasküler riski taşırlar. (42,43). Antidiyabetik ajanlar hem diyabetik nefropatiyi önleyip hem de progresyonunu yavaşlatırken (44,45); statin, ACEİİ,



ve ARB'ler de diyabetik nefropati progresyonunu antidiyabetik ajanlar gibi geciktirerek kardiyovasküler morbiditeyi azaltır (46,47)

Tanı spot idrarda albümin/kreatin ölçümü ile koyulur. ADA'nın önerilerine göre mikroalbuminüri taraması tip 1 DM'li hastalar tanı sonrası 5.yıl itibari ile, tip 2 dm ler ise tanı anından itibaren yapılmalıdır. Üriner albümin ekskresyonu zaman zaman değişkenlik gösterdiği için kesin tanı 3-6 aylık periyod içinde en az 2 pozitif ölçüm ile koyulmalıdır (48).

Hastaların bir kısmında üriner albümin ekskresyonu normal olmasına rağmen GFR'nin azaldığı görülmektedir (49-52). Bu yüzden yıllık olarak albuminürisi negatif olan hastalarda dahi kreatinin kontrolleri ile GFR hesaplanmalıdır. ADA GFR hesaplanırken MDRD den ziyade CKD-EPI kullanımını önermektedir (38).

#### **2.3.2.1.3.1. Mikroalbuminüri**

30-299 mg/gün albüminin idrarla atılması olarak tanımlanmaktadır. Ateş, egzersiz, proteinden zengin diyet, kalp yetmezliği, üriner sistem enfeksiyonları ve gebeliğin protein atılımını arttırdığı hatırlanmalı ve ölçüm sırasında dikkate alınmalıdır.

Mikroalbuminüri, tip 1 ve 2 diyabetli hastaların artmış kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Bu yüzden mikroalbuminürinin saptanması, muhtemel vasküler hastalıkların taranması ve LDL kolesterolün düşürülmesi, hipertansiyonun tedavisi, sigaranın bırakılması gibi kardiyovasküler risk faktörlerine yönelik girişimler için önemli bir endikasyondur.

#### **2.3.2.2. Makrovasküler komplikasyonlar**

Diyabetin makrovasküler komplikasyonlar koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı, diyabetik ayaktır. Her iki diyabet tipinde de mortalite ve morbiditenin önemli bir kısmından makrovasküler komplikasyonlar sorumludur.

Diyabetik hastalarda koroner arter hastalığı yüksek prevalansa sahiptir ve normal popülasyona göre 2-4 kat artmıştır. Glikoz toleransında hafif bozukluk bulunanlarda bilq, koroner arter hastalığı riski yükselmiştir. Koroner arter hastalığı sıklığı diyabetes mellituslu hastalarda %55 iken genel popülasyonda %2-4 civarındadır. Bu nedenle diyabet, Amerikan Kalp Cemiyetinin 1999 yılı bilimsel raporunda 'diyabet kardiyovasküler bir hastalıktır', şeklinde tanımlanmasına yol açmıştır (53).

Sessiz miyokard iskemisi gelecekteki koroner olaylar ve erken ölümler için güçlü bir gösterge olduğundan, sessiz koroner arter hastalığı olan diyabetik hastaları erken dönemde tanımak morbidite ve mortaliteyi azaltabilir. Ancak sessiz miyokard iskemisi için tarama yapmak konusu henüz tartışmalıdır (54,55). Bu nedenle sessiz koroner arter hastalığı olan bireylerin biyobelirteçlerle tanınmaları önemlidir. Örneğin CRP ile yapılan en geniş çalışmada, CRP düzeylerinin 3 mg/L'den fazla olmasının gelecekteki sekiz yıllık süreçte kardiyovasküler hastalığa bağlı ölümün bağımsız bir belirteci olduğu gösterilmiştir (56).

Periferik arter hastalığının en önemli sebebi aterosklerozdur. Görülme riski normal popülasyona göre 2-5 kat artmıştır. Framingham çalışmasında ise, diyabetiklerde ayak nabızlarının yokluğu normal popülasyona göre % 50 daha fazla bulunmuştur (57).

İnmenin diyabetik hastalarda, koroner kalp hastalığından sonra en sık ölüm nedeni olduğu bilinmektedir. Diyabet hem geçici iskemik atak hem de inme riskini arttırmaktadır(58).

### 3. KARDİYOVASKÜLER RİSK

Diyabetli kişilerde mortalitenin yüzde 60'nın nedeni kalp ve damar hastalıklarıdır. Ayrıca anormal glukoz regülasyonu santral obezite, yüksek kan basıncı, düşük HDL kolesterol, yüksek trigliserid seviyeleri gibi bilinen kalp ve damar hastalıkları risk faktörleri ile birlikte olma eğilimindedir (59,60,61,62). Tüm bunlar diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalıkların erkenden önlenmesi için yüksek riskli grubu belirlemeyi gerekli hale getirmiştir.

Kardiyovasküler hastalıklardan korunmada önemli olan tek bir risk faktörüne değil, genel riskin düşürülmesine yönelik, çoğul risk faktörleri gözetilerek tedavi yaklaşımında bulunmaktadır. Kardiyovasküler korunmanın amacı, aterosklerotik kardiyovasküler olayların ve komplikasyonların sıklığını azaltmak, yaşam kalitesini arttırarak ve süresini uzatmaktır. Bu hedefe erişmek için toplam kardiyovasküler riskin değerlendirilmesi gerekmektedir.

Kardiyovasküler risk, bir bireyin belirli bir zaman periyodu içerisinde aterosklerotik bir kardiyovasküler olay geçirme olasılığı anlamını taşımaktadır. Dünyada, kardiyovasküler riskin hesaplanmasında kullanılan birçok risk skorlama modeli geliştirilmiştir. Framingham koroner arter hastalığı risk modeli, Framingham inme risk modeli, SCORE(Systematic COronary Risk Evaluation), JBS2(Joint British Societis 2 ), Sheffield tabloları, Reynoald gibi modeller örnek skorlama sistemlerindedir (63).

Ülkemizde Türk Kardiyoloji Derneği tarafından; Türk Kardiyoloji Derneği Risk Skoru oluşturulmuştur. Bu skorda, kardiyovasküler risk hesaplama yöntemi olarak, Joint British Societis(JBS)risk hesaplama modeli (64) esas alınıp ve ülkemizin koşullarına göre modifiye edilmiştir. Bu risk hesaplama modelinde, riskin öngörüldüğü zaman dilimi 10 yıl, risk öngörüsüne dahil edilen kardiyovasküler KAH, iskemik ve hemorajik inme ve geçici iskemik ataktır.

Kardiyovasküler riskin hesaplanmasında kullanılan 5 majör risk faktörü

- Yaş
- Cinsiyet
- Sigara kullanımı
- Sistolik kan basıncı
- Total kolesterol/HDL kolesterol oranıdır.

Bu veriler elde edildikten sonra gelecek 10 yıllık kardiyovasküler risk skorları hesaplanır ve hastalar 4 gruba ayrılır:

Düşük Risk:10 yıllık KVH riski <%10,

Orta Risk:10 yıllık KVH riski %10-20

YüksekRisk:10 yıllık KVH riski >%20

Çok Yüksek Risk:10 yıllık KVH riski >%30

Bu risk hesaplaması hastaneye başvuran 40 yaş üzerindeki her hastaya, 40 yaş altında olanlarda ise ailesinde erken yaşta aterosklerotik hastalık öyküsü varsa yapılmalıdır.

Kardiyovasküler yükünün yüksek olduğu durumlarda bu risk skoruna göre hesaplama yapılmasına gerek yoktur, bunlar;

1. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı bulunanlar

a.Koroner arter hastalığı

b.Beyin damar hastalığı

c.Periferik arter hastalığı

2. Tip 1 ve 2 diyabeti bulunanlar

3. TK/HDL-K oranı  $\geq 6$  olanlar

4. Hipertansiyona bağlı hedef organ hasarı bulunanlar

5. Diyabetik nefropati dahil kronik böbrek hastalığı bulunanlar

6. Kalıtsal dislipidemi bulunanlar

7. Metabolik sendromu bulunanlar.

## 4. KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ

Risk faktörlerinin tanımlanması ve bunların tedavisi asemptomatik kişilerde primer koruma için, belirlenmiş hastalığı olan kişilerde tekrarlayan olayların önlenmesi yani sekonder korunma için gereklidir. KAH risk faktörleri ilk kez 1948 yılında başlayan Framingham kalp araştırmasında belirlenmiş ve daha sonra birçok araştırmada doğrulanmıştır.

Kanıtlanmış risk faktörleri arasında: yaş, erkek cinsiyet ve aile öyküsünün olması gibi değiştirilemeyen risk faktörleri varken; değiştirilebilir risk faktörleri ise hipertansiyon, sigara, diyabetes mellitus, obezite, fiziksel inaktivite, dislipidemi vardır.

Kardiyovasküler mortalitenin tüm dünyada önemli bir mortalite sebebi oluşunun yanısıra diyabetik hastalarda normal toplumdaki çok daha fazla oluşu bu konudaki araştırmaları yoğunlaştırmış ve başka belirteçlerle de kardiyovasküler riskin öngörülme ihtiyacını ortaya koymuştur. Son yıllarda yapılan güncel çalışmalarda diyabet hastalarında lipoprotein a, ürik asit, GGT, pentraksin-3, Fabp4, düzeylerinin de kardiyovasküler hastalık ile ilişkisi incelenmiştir.

### 4.1. LDL

Aterosklerotik damar hastalığı riskinin plazma kolesterol düzeyleri ile doğrudan bağlantılı olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır (47,58). Aterogeneizde özellikle önemli bir rol oynadığı bilinen LDL, akut koroner olaylarda son basamak olan pıhtı oluşumuna katkıda bulunabilir.

### 4.2. GGT

Serum gama glutamil transferaz karaciğer fonksiyon bozukluğunun tanısal indeksinde kullanılan bir belirteçtir (65). Bununla birlikte, son yıllarda, bir takım epidemiyolojik çalışmalar, serum GGT'nin kardiyovasküler mortalite, miyokard enfarktüsü, inme, yüksek tansiyon, diyabet ve hatta kanser ile pozitif ilişkili

olduğunu göstermiştir ki bu da GGT'nin inflamatuvar ve oksidatif reaksiyonlarda rol aldığını düşündürmüştür (66).

Çin'de yapılan retrospektif bir çalışmada, koroner anjiyografi yapılmış olan hastaların serum GGT düzeyi incelenmiştir. Koroner anjiyografi raporu 3 damar hastalığı olarak sonuçlanan hastaların serum GGT düzeylerinin diğer hastalara göre belirgin olarak daha yüksek( $p=0,003$ ) ve yaşla ters orantılı olduğu görülmüştür (67).

Tüm bu sonuçlara rağmen GGT düzeyleri ile Tip 2 DM'li hastalardaki kardiyovasküler olayların ilişkisini irdeleyen bir çalışma yoktur.

### **4.3. LİPOPROTEİN A**

Lipoprotein (a), apolipoprotein (a)' ya bağlı düşük yoğunluklu bir lipoprotein parçacığdır. Yüksek lipoprotein a düzeyinin kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (68). Apo a'nın plazminojenle yüksek orandaki benzer yapısının, lipoprotein a'nın ateroskleroz ve tromboz ile olan ilişkisinde anahtar rol oynadığı düşünülmektedir (69).

Diyabet ve lipoprotein a arasındaki ilişkiyi açıklamak için bazı çalışmalar yapılmış olsa da sonuçlar çelişkilidir (70,71,72,73,74,75). 2016 yılında Tae-Seok Lim. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tip 2 DM'de kardiyovasküler hastalıklar ile lipoprotein a düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Daha önceden kardiyovasküler hastalık geçirmemiş bireyler 11 yıl boyunca takip edilmiş ve düzenli olarak lipoprotein a düzeyleri ölçülmüş. Kardiyovasküler hastalık ortaya çıkan hastaların lipoprotein a düzeylerinin daha yüksek seyrettiği görülmüştür ve bu çalışma sonucunda lipoprotein a tip 2 DM li hastalar için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (76).

### **4.4. ÜRİK ASİT**

Ürik asit insan vücudundaki pürin metabolizmasının son ürünüdür. Normal şartlar altında ürik asit antioksidan bir molekül olarak davranır ve organizmayı reaktif oksijen radikallerinden korur ancak bilinmeyen bazı sebeplerle, bazı metabolik durumlarda organizmada oksidatif hasara neden olabilir (77).

Hipertansiyon, diabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı, koroner arter hastalığı ve inme prevalansı ürik asit düzeylerinin yükselmesi ile doğru orantılı olarak artar (78,79). Her ne kadar kardiyovasküler riski arttırdığına dair güçlü veriler elimizde olsa da ürik asit hala bağımsız bir kardiyovasküler risk belirteci olarak kullanılmıyor(80,81).



## 5. MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda 01.07.16-02.07.17 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diyabet Polikliniği'ne ve Dahiliye Polikliniği'ne başvuran kardiyovasküler hastalığı olmayan 300 Tip 2 DM hastası; hastane otomasyon sisteminden ve diyabet polikliniği takip dosyalarından son başvuru zamanındaki bulgu ve verilerine göre retrospektif olarak incelendi.

Hasta grubuna yalnızca Tip 2 DM'li hastalar dahil edilip Tip 1 DM ve diğer DM alt grupları çalışmanın dışında bırakıldı.

Hastaların biyokimyasal parametrelerinden açlık kan şekeri, HbA1c, ürik asit, LDL, GGT, lipoprotein a, mikroalbuminüri; son başvurudaki anamnez ve fizik muayenesinden ise vücut kitle indeksi, sistolik-diastolik tansiyonu, bel çevresi retrospektif olarak incelendir.

Alt yaş sınırı 20, üst yaş sınırı 90 olarak belirlendi. Hastaların 130'u erkek, 170'i kadın olarak seçildi. Çalışmaya benzer yaş ve cinsiyetteki mikroalbuminüri olan ve olmayan hastalar dahil edildi. İleri evre karaciğer yetmezliği, son dönem böbrek yetersizliği, gebeliği, malignitesi, kardiyovasküler hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların boy ve bel çevresini ölçerken şeritmetre, kilo ölçümünde baskül kullanıldı. Vücut kitle indeksi ağırlık (kg)/ boy<sup>2</sup>(m<sup>2</sup>) formülü ile hesaplandı. Biyokimya sonuçları en az 8 saatlik gece açlığı sonrasında biyokimya laboratuvarında yapılmış kan sonuçları verileriydi.

İki grup arasındaki A1c, açlık kan şekeri, GGT, ürik asit, LDL, lipoprotein a düzeyleri karşılaştırıldı.

### 5.1. İSTATİSTİK METOD

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, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Etki dőzeyi tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon ile araştırıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır

#### **5.1.1. Etik Kurul**

Çalışmamız T.C. Sağlık Bakanlığı Fatih Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 23.06.2017 tarihinde 926 sayılı karar ile onay alınmıştır.



## 6. BULGULAR

Bu bölümde ilk olarak tüm hasta grubunun geneline ilişkin demografik ve klinik bilgilere yer verildi (Tablo 5). Tip 2 DM’li tüm hastalar mikroalbuminüri olup olmamasına göre ayrıldı. Sonrasında vaka kontrol grubunun yaş, cinsiyet, bel çevresi, vücut kitle indeksi, sistolik tansiyon, diastolik tansiyon, ürik asit, LDL, GGT, Açlık kan şekeri, ha1c, lipoprotein a düzeyleri karşılaştırıldı.

**Tablo 5: Çalışma Verileri**

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s./n-%
Yaş	20.0 - 90.0	60.0	58.9 ± 10.1
Cinsiyet	Erkek		130 43.3%
	Kadın		170 56.7%
Bel Çevresi	66.0 - 115.0	88.0	87.4 ± 8.8
VKİ	21.0 - 34.5	27.6	27.5 ± 2.5
VKİ	25<		63 21.0%
	25-30		199 66.3%
	>30		38 12.7%
Sistolik Basınç	100 - 160	120.0	127.1 ± 12.9
Diastolik Basınç	50 - 110	70.0	71.1 ± 12.2
AKŞ	69.0 - 491.0	159.5	177.8 ± 71.0
Ürik Asit		4.9	5.1 ± 1.5
	< 6		226 75.3%
	> 6		74 24.7%
LDL	54.0 - 295.0	147.5	154.4 ± 94.2
LDL	<70		17 5.7%
	70-100		56 18.7%
	>100		227 75.7%
GGT	8.0 - 402.0	25.0	32.0 ± 32.3
GGT	< 55		273 91.0%
	> 55		27 9.0%
HGA1C	4.7-19	8.1	12.8 ± 6.1
Microalbuminuri	0-300	29.5	63.7 ± 227.4
LP(A)	1.5 - 210	15.0	28.0 ± 29.2
LPA	< 30		210 70.0%
	> 30		90 30.0%

Vaka ve kontrol grubu hastaların yaşları, cinsiyet dağılımları anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. (Tablo 6)

**Tablo 6: Çalışma Verileri**

	Kontrol Grubu		Vaka Grubu		p
	Ort.±s.s./n-%	Medya	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Yaş	58.5 ± 10.0	59.0	59.4 ± 10.2	61.0	0.385 <sup>m</sup>
Cinsiyet	Erkek	67 47.9%	63 39.4%		0.741 <sup>x²</sup>
	Kadın	83 59.3%	87 54.4%		

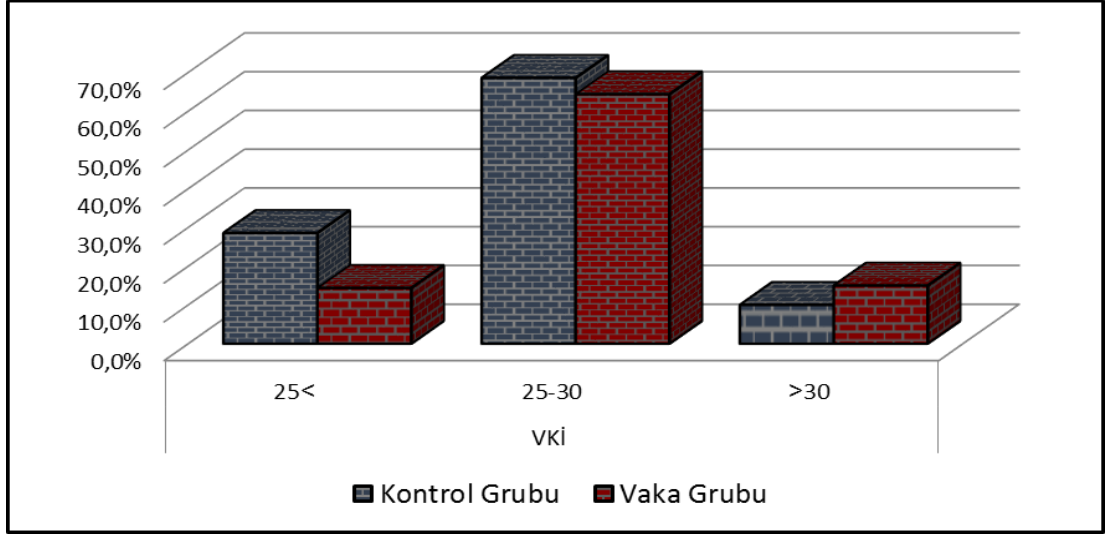
<sup>m</sup> Mann-whitney u test / <sup>x²</sup> Ki-kare test

Vaka ve kontrol grubunda bel çevresi anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. Vaka grubunda VKİ değeri kontrol grubundan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksektir. (Tablo 7)

**Tablo 7: Çalışma gruplarındaki bel çevresi ve VKİ düzeyleri**

	Kontrol Grubu		Vaka Grubu		p
	Ort.±s.s./n-%	Medya	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Bel Çevresi	86.4 ± 8.7	85.0	88.4 ± 8.8	89.0	0.057 <sup>m</sup>
VKİ	27.1 ± 2.5	27.5	27.8 ± 2.5	27.8	<b>0.012</b> <sup>t</sup>
VKİ	25<	40 28.6%	23 14.4%		<b>0.024</b> <sup>x²</sup>
	25-30	96 68.6%	103 64.4%		
	>30	14 10.0%	24 15.0%		

<sup>m</sup> Mann-whitney u test / <sup>t</sup> t test / <sup>x²</sup> Ki-kare test



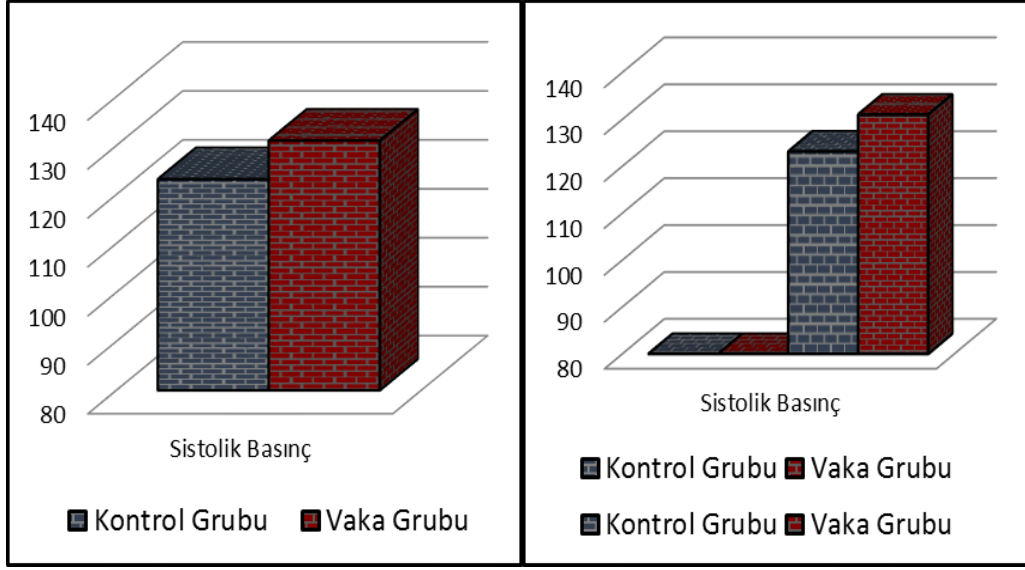
**Şekil 1: Vaka kontrol grubunda VKİ düzeyleri**

Vaka grubunda sistolik basınç, diastolik basınç değeri kontrol grubundan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksektir. (Tablo 8)

**Tablo 8: Çalışma gruplarındaki sistolik ve diastolik kan basıncı düzeyleri**

	Kontrol Grubu		Vaka Grubu		p
	Ort.±s.s./n-%	Medya	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Sistolik Basınç	123.1 ± 11.3	120.0	131.0 ± 13.2	130.0	<b>0.000</b> <sup>m</sup>
Diastolik Basınç	68.4 ± 10.2	60.0	73.8 ± 13.4	70.0	<b>0.000</b> <sup>m</sup>

<sup>m</sup> Mann-whitney u test



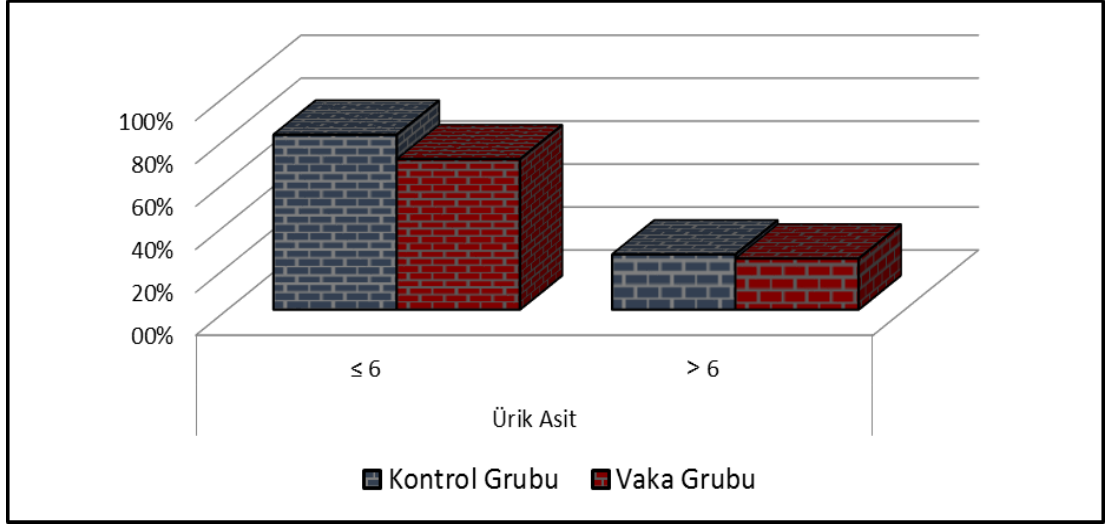
**Şekil 2: Vaka kontrol gruplarında sistolik ve diastolik kan basıncı düzeyleri**

Vaka ve kontrol grupları arasında ürik asit değeri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. (Tablo 9)

**Tablo 9: Çalışma gruplarındaki ürik asit düzeyleri**

	Kontrol Grubu		Vaka Grubu		p
	Ort.±s.s./n-%	Medya	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Ürik Asit	5.1 ± 1.4	5.1	5.1 ± 1.5	4.9	0.677 <sup>m</sup>
Ürik Asit ≤ 6	114	81.4%	112	70.0%	0.789 <sup>x2</sup>
Ürik Asit > 6	36	25.7%	38	23.8%	

<sup>m</sup> Mann-whitney u test / <sup>x2</sup> Ki-kare test



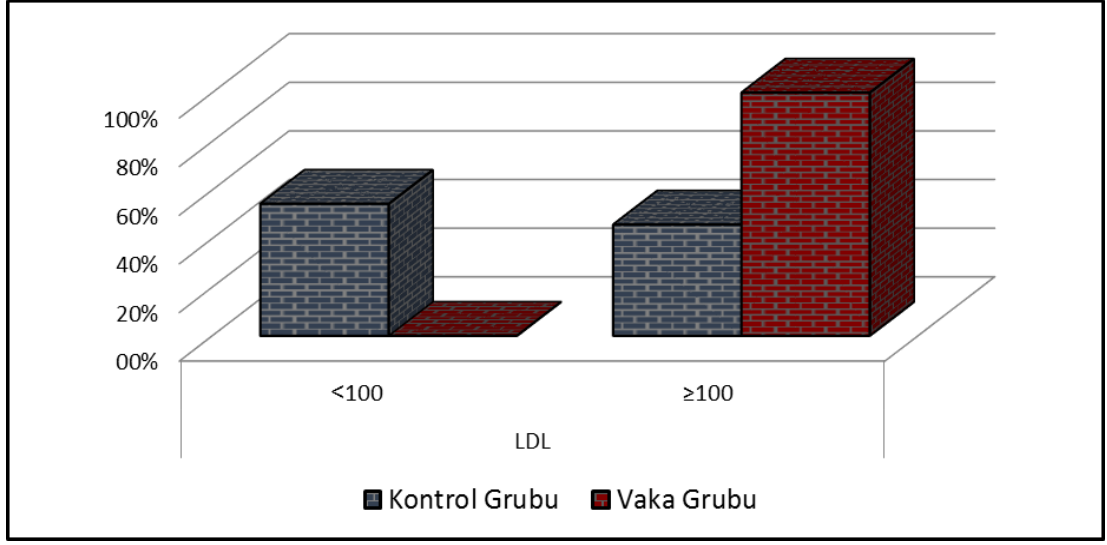
**Şekil 3: Vaka kontrol gruplarında ürik asit düzeyleri**

Vaka grubunda kontrol grubuna göre LDL değeri anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksektir. (Tablo 10)

**Tablo 10: Çalışma gruplarındaki LDL düzeyleri**

	Kontrol Grubu		Vaka Grubu		p
	Ort.±s.s./n-%	Medya	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
LDL	95.5 ± 19.8	97.5	169.7 ± 45.3	156.0	<b>0.000</b> <sup>m</sup>
LDL <100	38	54.3%	0	0.0%	<b>0.000</b> <sup>x²</sup>
LDL ≥100	32	45.7%	70	100%	

<sup>m</sup> Mann-whitney u test / <sup>x²</sup> Ki-kare test



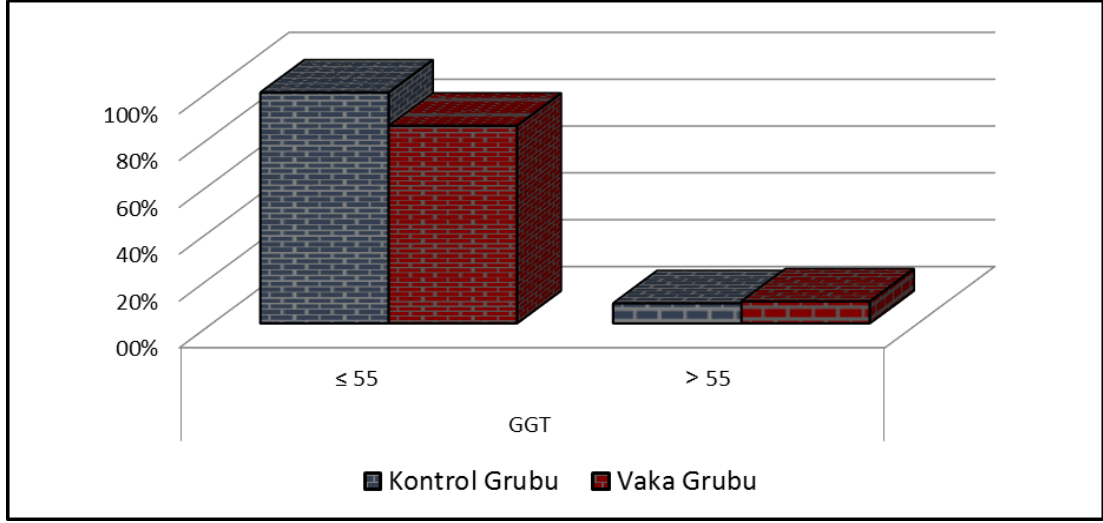
**Şekil 4: Vaka kontrol gruplarında LDL düzeyleri**

Vaka ve kontrol grubunda GGT değeri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. (Tablo 11)

**Tablo 11: Çalışma gruplarındaki GGT düzeyleri**

	Kontrol Grubu		Vaka Grubu		p
	Ort.±s.s./n-%	Medya	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
GGT	31.8 ± 38.7	24.0	32.2 ± 24.4	26.0	0.179 <sup>m</sup>
GGT ≤ 55	138	98.6%	135	84.4%	0.545 <sup>x²</sup>
GGT > 55	12	8.6%	15	9.4%	

<sup>m</sup> Mann-whitney u test / <sup>x²</sup> Ki-kare test



**Şekil 5: Vaka kontrol gruplarında GGT düzeyleri**

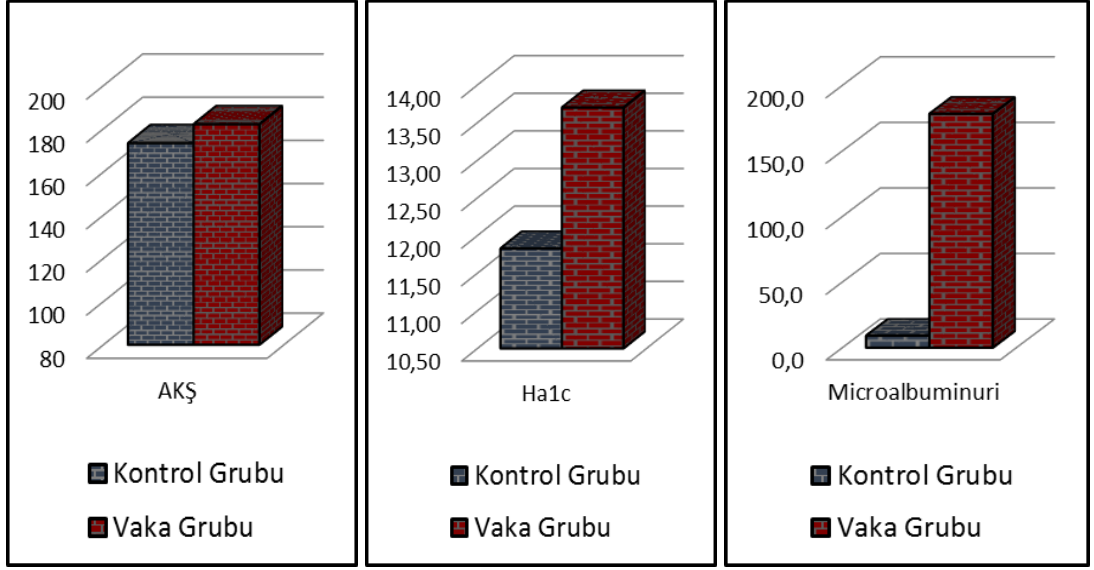
Vaka ve kontrol grubunda AKŞ değeri anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık göstermemiştir. Vaka grubunda HbA1c değeri kontrol grubundan anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksektir. (Tablo 12)

**Tablo 12: Çalışma gruplarındaki AKŞ, HbA1c ve mikroalbuminüri düzeyleri**

	Kontrol Grubu		Vaka Grubu		p
	Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
AKŞ	173,4 ± 67,3	154,5	182,1 ± 74,5	167,5	0,249 <sup>m</sup>
HbA1c	11,8 ± 40,9	7,7	13,7 ± 59,7	8,6	<b>0,000</b> <sup>m</sup>
Microalbuminuri	9,1 ± 7,1	7,4	178,3 ± 314,1	47,5	<b>0,000</b> <sup>m</sup>

<sup>m</sup> Mann-whitney u test





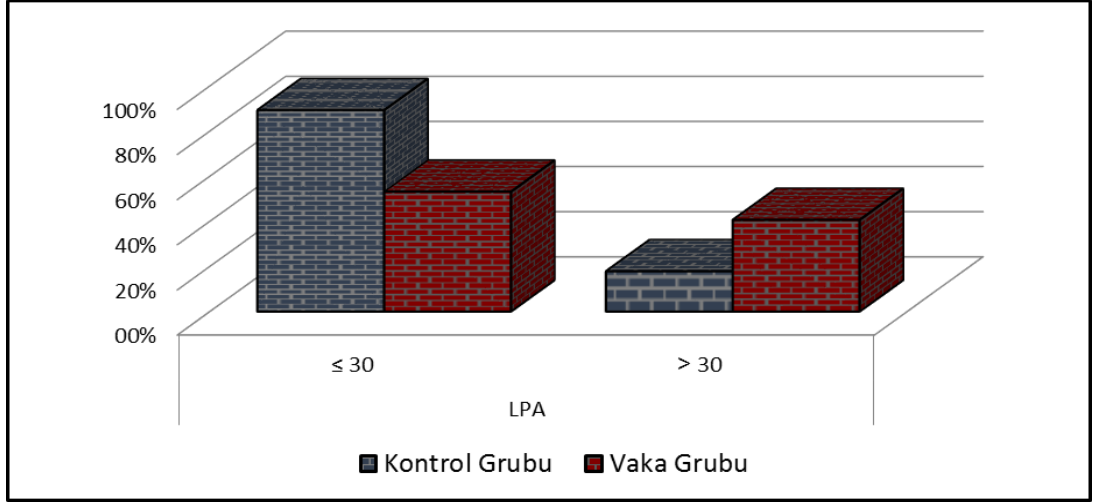
**Şekil 6: Vaka kontrol gruplarında HbA1c , AKŞ ve mikroalbuminüri düzeyleri**

Vaka grubunda Lp(a) değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak ( $p < 0,05$ ) daha yüksektir. (Tablo 13)

**Tablo 13: Çalışma gruplarındaki Lp(a) düzeyleri**

	Kontrol Grubu		Vaka Grubu		p
	Ort.±s.s./n-%	Medya	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
LP(A)	22.3 ± 25.1	11.5	33.7 ± 31.9	25.0	<b>0.000</b> <sup>m</sup>
LPA	≤ 30	125 89.3%	85 53.1%		<b>0.000</b> <sup>x²</sup>
	> 30	25 17.9%	65 40.6%		

<sup>m</sup> Mann-whitney u test / <sup>x²</sup> Ki-kare test



**Şekil 7: Vaka kontrol grubunda Lp(a) düzeyleri**

Mikroalbuminuri değeri yüksek olan ve düşük olan hastaların ayırımında tek değişkenli modelde VKİ, Lp(a), sistolik kan basıncı, diastolik basınç değerinin anlamlı ( $p < 0.05$ ) etkinliği gözlenmiştir. Çok değişkenli modelde Lp(a), sistolik basınç değerinin **anlamlı-bağımsız** ( $p < 0.05$ ) etkinliği gözlenmiştir. (Tablo 14)

**Tablo 14: Çalışma gruplarının laboratuvar verileri**

	Tek Değişkenli Model			Çok Değişkenli Model		
	OR	%95 GA	p	OR	%95 GA	p
Yaş	1.008	0.986 - 1.031	0.465			
Bel Çevresi	1.026	0.999 - 1.053	0.057			
VKİ	1.124	1.025 - 1.233	<b>0.013</b>			
AKŞ	1.002	0.999 - 1.005	0.286			
Ürik Asit	0.997	0.853 - 1.165	0.965			
LDL	1.000	0.998 - 1.003	0.895			
GGT	1.000	0.993 - 1.007	0.919			
HGA1C	1.001	0.996 - 1.005	0.753			
Lp(a)	1.016	1.006 - 1.026	<b>0.001</b>	1.015	1.005 - 1.025	<b>0.004</b>
Sistolik Basınç	1.054	1.032 - 1.075	<b>0.000</b>	1.052	1.031 - 1.074	<b>0.000</b>
Diastolik Basınç	1.038	1.018 - 1.059	<b>0.000</b>			

Lojistik Regresyon

## 7. TARTIŞMA

Diabetes mellitus (DM), insülinin mutlak veya göreceli eksikliği ya da insülin direnci ile oluşan, hiperglisemi ile karakterize, karbonhidrat, protein, lipid metabolizmalarının bozukluğu ile seyreden kronik ve ilerleyici bir hastalıktır. Giderek artan sıklığı ve yol açtığı komplikasyonlar ile çok geniş kitleleri ilgilendiren bir sağlık sorunu hale gelen diyabet DSÖ'ye göre gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde endemik boyutlara varmıştır(82,83). Bu hızlı artış diyabeti önleme, varolan diyabeti en iyi şekilde yönetme ve komplikasyonları en aza indirmeyi zorunlu kılmıştır.

Çalışmamızın vaka grubunda VKİ kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. Meisenger C ve arkadaşlarının Tip 2 diyabetli hastalarda yaptığı araştırmalarda da vücut kitle indeksi yüksek hastalarda mikroalbuminüri daha sık saptanmıştır (84). Allavi ve arkadaşlarının, Modarresi ve arkadaşlarının çalışmalarında ise bu iki parametre arasında bir korelasyon saptanmamıştır(85,86). Bu çalışmalardaki korelasyonun saptanamaması; çalışmalardaki bir çok hastanın kötü kontrollü diyabet nedeni ile katabolik sürece girmesi ve kilo kaybetmesine bağlanmıştır. Diyabetik hastaların aksine, non diyabetik hastalarda yapılan vki-mikroalbuminüri ilişkisinde daha fazla çelişkili sonuç mevcuttur. Mino ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diyabet ve hipertansiyonu olup vki>35 olan hastalarda dahi mikroalbuminüride artış saptanmamıştır(87). Diyabetli hastaların vücut kitle indeksi ile ilişkili ilginç başka bir çalışma ise erkeklerin kadınlara göre daha düşük düzeydeki artmış vki değerlerinde diyabet riskinin arttığını gösteren Logue ve arkadaşlarının çalışmasıdır ancak bu çalışmada mikroalbuminüri ile VKİ ilişkisi irdelenmemiştir (88).

Çalışmamızda vaka grubunda sistolik ve diastolik kan basınç değerleri, kontrol grubundan anlamlı(p=0.000) olarak daha yüksekti. Varghese ve Parving'inde arkadaşları ile yaptıkları çalışmalarda da bizim çalışmamızdaki sonuçlar ile korele sonuçlar elde edilmiştir(89,90). Yüksek kan basıncının endotel

disfonksiyonuna neden oluşunu ve renal hasarı arttırdığını bildiğimiz için, bu sonuç mevcut bilgilerimiz ile desteklenen bir bulguydu.

Epidemiyolojik çalışmalar ürik asitin hipertansiyon ve diyabet hastalarında renal hastalık gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda vaka kontrol grubundaki ürik asit düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Fukui ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada mikroalbuminüri pozitif olan hastalarda daha ürik asit düzeyi belirgin olarak daha yüksek sonuçlanmıştır. Ancak o çalışmada yalnızca erkek hastalar dahil edilmiş olup, bizim çalışmamızda hem kadın hem erkek hastalar mevcuttur(91). Aynı zamanda vaka grubumuzda losartan, fenofibrat ve atorvastatin gibi serum ürik asit düzeyini düşüren ilaçların kullanımı nedeniyle de iki grup arasındaki anlamlı fark ortaya koyulamamış olabilir.

Vaka grubunda kontrol grubuna göre LDL değeri anlamlı ( $p < 0.05$ ) olarak daha yüksektir. Mikroalbumin ile LDL arasındaki ilişkiyi irdelememize sebep olan neden hem LDL yüksekliğinin aynı mikroalbuminüri gibi kardiyovasküler hastalıklar açısından bağımsız bir risk faktörü oluşu, hem de LDL yi düşürmek için HmgKoA redüktaz inhibitörü kullanan hastalarda mikroalbuminüri düzeyinin azaldığının gözlenmesidir. Tseng ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da mikroalbuminüri artmış LDL düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur(92).

Günümüzdeki bir çok çalışma ile fizyolojik sınırlardaki serum GGT düzeyindeki artışın, artmış diyabet riski ile ilişkisi sebebi net açıklanamasa da ortaya koyulmuştur (93,94,95,96,97,98). Bu ilişki farklı çalışmalarda farklı sebeplerle ilişkilendirilmiştir. GGT yüksekliğinin insülin direnci(99), obezite(100), karaciğer yağlanması(101) ile olan ilişkisi tip 2 diyabet riskini artırma sebeplerinden bazılarıdır. Bizim çalışmamızda vaka grubu ile kontrol grubu arasında GGT düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktu. Duke ve arkadaşlarının yaptığı bir kohort çalışmasında fizyolojik sınırlardaki GGT deki artışın, artmış mikroalbuminüri ile ilişkisi gösterilmiştir. Ancak bizim çalışmamızda tek GGT değeri baz alındığı ve normal fizyolojik sınırın üstündeki değerler pozitif kabul edildiği için iki çalışma arasındaki sonuç farklılığı bundan kaynaklanabilir(102).

Vaka ve kontrol grubundaki açlık kan şekeri düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Kundu ve arkadaşlarının çalışmasında ise mikroalbuminüri pozitif olan hasta grubunda negatif olan gruba göre açlık kan şekeri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur(103). Kötü diyabet regülasyonunun damar hasarını arttırdığını ve mikroalbuminüriyi arttırdığını gösteren bir çok çalışma mevcuttur. Ancak gün içindeki glisemik dalgalanmalar ve hastaların açlık kan şekeri ölçümleri öncesi beklerken zaman zaman hipoglisemiye girmeleri çalışmamızda bu iki parametre arasındaki ilişkiyi net göstermemiş olabilir.

Vaka ve kontrol grubundaki H<sub>1c</sub> düzeyleri incelendiğinde, vaka grubunda anlamlı(p=0.000) olarak yüksek bulunmuştur. Bu bulgu günümüzdeki çalışmaları desteklemektedir(104,105,106). Kötü glisemik kontrolün objektif bir göstergesi olan H<sub>1c</sub> artışının artmış mikro ve makrovasküler hasar ile olan ilişkisi açıktır. Orta derece mikroalbuminüri olan hastalardan; düşük HbA<sub>1c</sub> düzeyine sahip hastaların, makroalbuminüri ya da son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme oranı H<sub>1c</sub> düzeyi yüksek olanlara göre daha düşüktür. Aynı şekilde sıkı glisemik kontrol ile mikroalbuminüriden normoalbuminüriye düzelmeye de mümkündür(107).

Vaka ve kontrol grubundaki lipoprotein a düzeyleri karşılaştırıldığında vaka grubundaki düzeyler anlamlı(p=0.000) olarak daha yüksekti. Dislipideminin aterosjenik etkisi ve endotel disfonksiyonuna sebep olması ile mikroalbuminüriyi arttırdığını destekleyen çalışmalar mevcuttur. Özellikle mikroalbuminüri ve serum lipoprotein a düzeyleri arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmada lipoprotein a'nın 30mg/dl'den daha fazla oluşu artmış koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık ve diyabetik nefropati ile ilişkili bulunmuştur(108). Bizim çalışmamızda da pozitif ilişkili bulunan bu durum hedef lipid düzeylerine ulaşılmasına rağmen mevcut rezidüel kardiyovasküler hastalık riskinin yüksek oluşunu bize açıklar.

## 8. SONUÇ

Mikroalbuminüri diyabetik nefropatiyi erken dönemde teşhis etmemizi sağlayan aynı zamanda kardiyovasküler riski gösteren bir markerdir. Mikroalbuminürinin diyabetli hastalarda yıllık taranması diyabetik nefropatiyi saptamada ve tedavi etmedeki en etkin yöntemdir.

Bizim çalışmamızda sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, LDL, lipoprotein a, vücut kitle indeksi, HbA1c düzeyi mikroalbuminüri ile pozitif ilişkili saptanmıştır.

Bu çalışmada mikroalbuminüri ile ilişkili değiştirilebilir risk faktörleri ortaya koyulmuştur. Özellikle hipertansiyon, kötü diyabet regülasyonu, fazla kilonun düzeltilmesi ve sıkı kontrolü ilerde gelişecek olan diyabetik nefropati ve kardiyovasküler hastalıklar açısından koruyucu olacaktır.

Çalışmadaki veriler; şu an diyabetik hastalardaki lipid hedefleri arasında olmayan lipoprotein a' nın 30 mg/dl'nin altına düşürülmesinin, kardiyovasküler riski aynı zamanda mikroalbuminüriyi de azaltarak düşüreceğini düşündürmektedir.

Ürik asit ve mikroalbuminüri arasındaki ilişki bizim çalışmamızdaki veriler ile ortaya koyulamamıştır. Bu konuda daha az komorbiditesi olan ve ürik asit düzeyini etkileyen ilaç kullanımının olmadığı hasta gruplarında çalışmaların yapılması bu ilişkiyi daha net aydınlatacaktır.

GGT ve mikroalbuminüri arasında bizim çalışmamızda bir ilişki saptanamamıştır. Bu iki parametrenin bizim çalışmamızdaki gibi tek seferlik ölçümün aksine daha uzun süreçteki karşılıklı etkileşiminin incelenmesi daha yol gösterici olacaktır.

Çalışmamızda açlık kan şekeri ve mikroalbuminüri arasında bir ilişki saptanamamıştır. Hastaların zor ulaşım şartları ve yoğun poliklinik şartları nedeni ile kan vermelerindeki gecikmelerin hipoglisemiye yol açması kaçınılmazdır. Belki ilerleyen çalışmalarda hastanın kalibre edilmiş standart bir cihaz ile yapılmış ev ölçüm sonucu da çalışma verisi olarak değerlendirilebilir.

## 9. KAYNAKLAR

1. Defronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Rev.* 1997;5:177.
2. Dyslipidemia in patients with type 2 diabetes. relationships between lipids, kidney disease and cardiovascular disease. Battisti WP, Palmisano J, Keane WE *Clin Chem Lab Med.* 2003 Sep; 41(9):1174-81.
3. Altered exercise gas exchange as related to microalbuminuria in type 2 diabetic patients.
4. Microalbuminuria in type 2 diabetics: an important, overlooked cardiovascular risk factor. Weir MR *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2004 Mar; 6(3):134-41; quiz 142-3.
5. Progression to overt nephropathy in type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study. Bruno G, Merletti F, Biggeri A, Bargero G, Ferrero S, Pagano G, Cavallo Perin P, Casale Monferrato Study. *Diabetes Care.* 2003 Jul; 26(7):2150-5.
6. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2017.
7. Shaw, JE., Sicree, RA., Zimmet, PZ., Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract,* 87,s4-14, 2010.
8. Roglic, G., Unwin N. Mortality attributable to diabetes: estimates for the year 2010. *Diabetes Res Clin Pract* 87, s15-9, 2010.
9. Diabetes fact sheet-2011, national center for chronic disease prevention and health promotion, division of diabetes translation. [www.cdc.gov/diabetes.html](http://www.cdc.gov/diabetes.html).
10. Satman, İ., TURDEP-II Çalışma Grubu, Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması, Sonuçları [www.turkendokrin.org/files/file/TURDEPII2011.pdf](http://www.turkendokrin.org/files/file/TURDEPII2011.pdf)

11. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014;37(Suppl. 1):S81–S90.
12. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327–1334.
13. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183–1197.
14. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, et al.; Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26: 3160–316.
15. Marathe PH, Gao HX, Close KL. American Diabetes Association standards of medical care in diabetes 2017.
16. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus [published correction appears in *Diabetes Care*. 2010;33:e57]. *Diabetes Care*. 2010;33(suppl 1):S62–S69.
17. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, et al. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. *Diabetes*. 15 December 2016 [Epub ahead of print]. DOI: 10.2337/db16-0806.
18. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015;38:1964–1974.
19. Choi, K., Kim, YB., Molecular mechanism of insulin resistance in obesity and type2 diabetes. *Korean J Intern Med*. 25(2),s119-129,2010.
20. Abdul-Ghani, MA., DeFronzo, RA., Pathogenesis of insulin resistance in skeletal muscle. *J Biomed Biotechnol*. ,2010



21. Manley, S., E, Luzio S D., Stratton I M., ve diğ. Preanalytical, analytical, and computational factors Affect Homeostasis Model Assessment Estimates. *Diabetes Care*. 31,s1877–1883,2008
22. Kahn, SE., Halban, PA., Release of incompletely processed proinsulin is the cause of the disproportionate proinsulinemia of NIDDM. *Diabetes* 46:s1725,1997
23. Roder, ME., Dinesen, B., Hartling, SG., ve diğ. Intact proinsulin and beta-cell function in lean and obese subjects with and without type 2 diabetes. *Diabetes Care* 22,s609, 1999
24. Westermark, P., Johnson, KH., O'Brien, TD., Betsholtz, C., Islet amyloid polypeptide-a novel controversy in diabetes research. *Diabetologia*. 35,s297,1992
25. Hull, RL., Westermark, GT., Westermark, P., Kahn, SE., Islet amyloid: a critical entity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 89,s3629,2004
26. Engelgau, MM., Geiss, LS., Saaddine, JB., ve diğ. The evolving diabetes burden in the United States. *Ann Intern Med*, 140,s945,2004
27. Pratley RE, Weyer C, Bogardus C. 2000 Metabolic abnormalities in the development of noninsulin-dependent diabetes mellitus. In: LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM, eds. *Diabetes mellitus*, ed 2. Philadelphia: Lippincot-Raven Publishers; 548–557.
28. NHLBI Obesity Education Initiative Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. 1998 Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. *Obes Res*. 6(Suppl 2):71S–82S.
29. Funahashi T, Nakamura T, Shimomura I, et al. 1999 Role of adipocytokines on the pathogenesis of atherosclerosis in visceral obesity. *Int Med*. 38:202–206.

30. Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T. 1999 Molecular mechanism of metabolic syndrome X: contribution of adipocyte-derived bioactive substances. *Ann NY Acad Sci.* 892:146–154.
31. Statnick MA, Beavers LS, Conner LJ, et al. 2000 Decreased expression of apM1 in omental and subcutaneous adipose tissue of humans with type 2 diabetes. *Int J Reprod Diabetes Res.* 1:51–58.
32. Testa R, Olivieri F, Sirolla C, Spazzafumo Li Rippo MR, Marra M, et al. Leukocyte telomere length is associated with complications of type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2011 Nov. 28(11):1388-94.
33. IDF. 6th Atlas IDF, International Diabetes Federation, Diabetes Atlas. 2011.
34. Zheng Y, He M, Congdon N. The worldwide epidemic of diabetic retinopathy. *Indian J Ophthalmol.* 2012;60(5):428–431.
35. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352:837–853, 1998.
36. Keenan HA, Costacou T, Sun JK, Doria A, Cavallerano J, Coney J, Orchard TJ, Aiello LP, King GL: Clinical factors associated with resistance to microvascular complications in diabetic patients of extreme disease duration: the 50-year medalist study. *Diabetes Care* 30:1995-1997, 2007.
37. Fong DS, Aiello LP, Ferris FL 3rd, Klein R: Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 27:2540– 2553, 2004.
38. Wilkinson, C. P., et al. "Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales." *Ophthalmology* 110.9 (2003): 1677-1682.

39. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, Stevens M, Kempler P, Hilsted J, Tesfaye S, Low P, Valensi P, Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011 Oct; 27(7):639-5.
40. Assessing autonomic dysfunction in early diabetic neuropathy: the Survey of Autonomic Symptoms. Zilliox L, Peltier AC, Wren PA, Anderson A, Smith AG, Singleton JR, Feldman EL, Alexander NB, Russell JW *Neurology*. 2011 Mar 22; 76(12):1099-105.
41. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care* 2014;37:2864–2883.
42. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns BJ, Klarenbach S, Pannu N, James MT, Hemmelgarn BR, Alberta Kidney Disease Network. *Lancet*. 2012 Sep 1; 380(9844):807-14.
43. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium., Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT *Lancet*. 2010 Jun 12; 375(9731):2073-81.
44. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes Control and Complications Trial Research Group., Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, Rand L, Siebert C *N Engl J Med*. 1993 Sep 30; 329(14):977-86.

45. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD, VADT Investigators. *N Engl J Med.* 2009 Jan 8; 360(2):129-39.
46. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I, Collaborative Study Group. *N Engl J Med.* 2001 Sep 20; 345(12):851-60.
47. Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on renal function in patients with coronary heart disease: the Treating to New Targets (TNT) study. Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, Deedwania P, Breazna A, Dobson S, Wilson DJ, Zuckerman A, Wenger NK, Treating to New Targets Investigators. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007 Nov; 2(6):1131-9.
48. 71. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2015. *Diabetes Care.* 2015;38(Suppl 1):S1–S94.
49. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski AS *N Engl J Med.* 2003 Jun 5; 348(23):2285-93.
50. Perkins BA, Ficociello LH, Roshan B, Warram JH, Krolewski AS. In patients with type 1 diabetes and new-onset microalbuminuria the development of advanced chronic kidney disease may not require progression to proteinuria. *Kidney Int.* 2010;77:57–64.
51. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu CY. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 2003;289:3273–3277.

52. MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, Smith TJ, McNeil KJ, Jerums G. Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:195–200.
53. Bax JJ, Young LH, Frye RL, Bonow RO, Steinberg HO, Barrett EJ. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 2729-36.
54. Puel J, Valensi P, Vanzetto G, Lassmann-Vague V, Monin JL, Moulin P, et al. Identification of myocardial ischemia in the diabetic patient. Joint ALFEDIAM and SFC recommendations. *Diabetes Metab* 2004; 30: 33-18.
55. Faglia E, Manuela M, Antonella Q, Michela G, Vincenzo C, Maurizio C, et al. Risk reduction of cardiac events by screening of unknown asymptomatic coronary artery disease in subjects with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular risk: an open-label randomized pilot study. *Am Heart J* 2005; 149: e1-6.
56. Soinio M, Marniemi J, Laakso M, Lehto S, Ronnema T. High-sensitivity C-reactive protein and coronary heart disease mortality in patients with type 2 diabetes: a 7-year follow-up study. *Diabetes Care* 2006; 29: 329-33.
57. Abbot, RD., Brand, FN., ve diğ. Epidemiology of some peripheral arterial findings in diabetic men and women: Experiences from the Framingham study, *AJM*. 88,s376- 381,1990.
58. World Health Organization. Prevention of cardiovascular disease: Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk. Geneva, WHO, 2007. [http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241547178\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241547178_eng.pdf) (Erişim tarihi Mayıs 2015)
59. Lakka HM et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middleaged men. *Journal of the American Medical Association*, 2002, 288:2709–2716.

60. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/ EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 2005, 353(25):2643–2653.
61. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 1998, 352:837–853.
62. Simmons RK et al. The metabolic syndrome: Useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. *Diabetologia*, 2010, April, 53(4):600–605. Epub 11 December 2009.
63. Gorrian C, Leong T, Agostino RB, Graham IM. Risk estimation systems in clinical use: SCORE, Heart Score and Framingham System. In: Graham IM, D'Agostino RB, editors. *Therapeutic strategies in cardiovascular risk*. Oxford: Clinical Publishing 2008;103:727-39.
64. Joint British Societies' guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice *Heart* 2005;91;1-52.
65. Serum gamma-glutamyl transferase activity: a new marker for stent restenosis? Ulus T, Yildirim A, Demirtas S, Demir O, Sade LE, Bozbas H, Gürsoy Y, Bilgi M, Küçük MA, Müderrisoğlu H *Atherosclerosis*. 2007 Dec; 195(2):348-53.
66. Gamma-glutamyltransferase as a risk factor for cardiovascular disease mortality: an epidemiological investigation in a cohort of 163,944 Austrian adults. Ruttmann E, Brant LJ, Concini H, Diem G, Rapp K, Ulmer H, Vorarlberg Health Monitoring and Promotion Program Study Group. *Circulation*. 2005 Oct 4; 112(14):2130-7.
67. Mao Y, Qi X, Xu W, Song H, Xu M, Ma W, et al. Serum gamma-glutamyl transferase: a novel biomarker for coronary artery disease. *Med Sci Monit* 2014; 20: 706-10.

68. Lipoprotein(a) levels and long-term cardiovascular risk in the contemporary era of statin therapy. Nicholls SJ, Tang WH, Scoffone H, Brennan DM, Hartiala J, Allayee H, Hazen SL *J Lipid Res.* 2010 Oct; 51(10):3055-61.
69. Siekmeier R, Scharnagl H, Kostner GM, Grammer T, Stojakovic T, März W. Lipoprotein(a) – Structure, Epidemiology, Function and Diagnostics of a Cardiovascular Risk Marker. *Open Clin Chem J.* 2008;1:79–91. doi: 10.2174/1874241600801010079
70. Genetic variants, plasma lipoprotein(a) levels, and risk of cardiovascular morbidity and mortality among two prospective cohorts of type 2 diabetes. Qi Q, Workalemahu T, Zhang C, Hu FB, Qi L *Eur Heart J.* 2012 Feb; 33(3):325-34.
71. Shai I, Schulze MB, Manson JE, Stampfer MJ, Rifai N, Hu FB. A prospective study of lipoprotein(a) and risk of coronary heart disease among women with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2005;48:1469–1476
72. Hernandez C, Francisco G, Chacon P, Simo R. Lipoprotein(a) as a risk factor for cardiovascular mortality in type 2 diabetic patients: a 10-year follow-up study. *Diabetes Care.* 2005;28:931–933.
73. 15. Murase T, Okubo M, Amemiya-Kudo M, Ebara T, Mori Y. Impact of elevated serum lipoprotein (a) concentrations on the risk of coronary heart disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism.* 2008;57:791–795.
74. 16. Hiraga T, Kobayashi T, Okubo M, et al. Prospective study of lipoprotein(a) as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease in patients with diabetes. *Diabetes Care.* 1995;18:241–244.
75. Lipoprotein(a) in patients who have non-insulin-dependent diabetes with and without coronary artery disease. Ginier P, Deedwania P *Endocr Pract.* 1997 Sep-Oct; 3(5):276-80.

76. Lim TS, Yun JS, Cha SA, et al. Elevated lipoprotein(a) levels predict cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: a 10-year prospective cohort study. *Korean J Intern Med.* 2016;31:1110–1119.
77. Kang DH, Ha SK. Uric acid puzzle: dual role as antioxidant and pro-oxidant. *Electrolyte Blood Press.* 2014;12:1–6.
78. Uric acid, evolution and primitive cultures. Johnson RJ, Tittle S, Cade JR, Rideout BA, Oliver WJ *Semin Nephrol.* 2005 Jan; 25(1):3-8.
79. Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease. Johnson RJ, Segal MS, Sautin Y, Nakagawa T, Feig DI, Kang DH, Gersch MS, Benner S, Sánchez-Lozada LG *Am J Clin Nutr.* 2007 Oct; 86(4):899-906.
80. Zhao G, Huang L, Song M, Song Y. Baseline serum uric acid level as a predictor of cardiovascular disease related mortality and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis.* 2013;231:61–68.
81. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, et al. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2009;61:885–892.
82. Öngen B, Kabaroğlu C, Parıldar Z. D Vitamini'nin Biyokimyasal ve Laboratuvar Değerlendirmesi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 2008;6:23-31.
83. Black, P.N., Scragg, R. (2005). Relationship Between Serum 25-Hydroxyvitamin D and Nutrition Examination Survey. *Chest*, 128 (6) ,3792-3798.
84. Meisinger, Christa, et al. "Albuminuria, cardiovascular risk factors and disease management in subjects with type 2 diabetes: a cross sectional study." *BMC health services research* 8.1 (2008): 226.



85. Microalbuminuria in non-insulin-dependent diabetes: its prevalence in Indian compared with European patients. Allawi J, Rao PV, Gilbert R, Scott G, Jarrett RJ, Keen H, Viberti GC, Mather HM *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988 Feb 13; 296(6620):462-4.
86. Afkhami-Ardekani, M., M. Modarresi, and E. Amirchaghmaghi. "Prevalence of microalbuminuria and its risk factors in type 2 diabetic patients." *Indian journal of nephrology* 18.3 (2008): 112.
87. Minoo, Farzanehsadat, et al. Impact of the severity of obesity on microalbuminuria in obese normotensive nondiabetic individuals. *Journal of renal injury prevention*, 2015, 4.2: 34.
88. Logue J, Walker JJ, Colhoun HM, Leese GP, Lindsay RS, McKnight JA, et al. Do men develop type 2 diabetes at lower body mass indices than women? *Diabetologia* 2011;54:3003e6.
89. Varghese A, Deepa R, Rema M, Mohan V. Prevalence of microalbuminuria in type 2 diabetes mellitus at a diabetes center in southern India. *Postgraduate Medical Journal* 2001;77:399-402.
90. Parving HH. Diabetic nephropathy: prevention and treatment. *Kidney International* 2001;60:2041-5.
91. Fukui, Michiaki, et al. "Serum uric acid is associated with microalbuminuria and subclinical atherosclerosis in men with type 2 diabetes mellitus." *Metabolism* 57.5 (2008): 625-629.
92. Lipid abnormalities associated with urinary albumin excretion rate in Taiwanese type 2 diabetic patients. Tseng CH *Kidney Int*. 2005 Apr; 67(4):1547-53.
93. Cho, Nam H., et al. "Abnormal liver function test predicts type 2 diabetes." *Diabetes care* 30.10 (2007): 2566-2568.

94. Ford, Earl S., et al. "Liver enzymes and incident diabetes." *Diabetes care* 31.6 (2008): 1138-1143.
95. Shin, Ji Yeon, et al. "The association of central obesity with type 2 diabetes among Koreans according to the serum gamma-glutamyltransferase level: Korean genome and epidemiology study." *Journal of preventive medicine and public health= Yebang Uihakhoe chi* 42.6 (2009): 386-391.
96. Kim, Chul Hee, et al. "Association of serum  $\gamma$ -glutamyltransferase and alanine aminotransferase activities with risk of type 2 diabetes mellitus independent of fatty liver." *Diabetes/metabolism research and reviews* 25.1 (2009): 64-69.
97. Ahn, Hye-Ran, et al. "The association between liver enzymes and risk of type 2 diabetes: the Namwon study." *Diabetology & metabolic syndrome* 6.1 (2014): 14.
98. Schneider, A. L. C., et al. "Liver enzymes, race, gender and diabetes risk: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study." *Diabetic Medicine* 30.8 (2013): 926-933.
99. Kunutsor, Setor K., Ali Abbasi, and Amanda I. Adler. "Gamma-glutamyl transferase and risk of type II diabetes: an updated systematic review and dose-response meta-analysis." *Annals of epidemiology* 24.11 (2014): 809-816.
100. Marchesini, G., et al. "Aminotransferase and gamma-glutamyltranspeptidase levels in obesity are associated with insulin resistance and the metabolic syndrome." *J Endocrinol Invest* 28.4 (2005): 333-339.
101. ANGULO, Paul. Nonalcoholic fatty liver disease. *New England Journal of Medicine*, 2002, 346.16: 1221-1231.
102. LEE, Duk-Hee, et al. Serum  $\gamma$ -glutamyltransferase was differently associated with microalbuminuria by status of hypertension or diabetes: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Clinical chemistry*, 2005, 51.7: 1185-1191.

103. Kundu, D., et al. "Relation of microalbuminuria to glycosylated hemoglobin and duration of type 2 diabetes." *Nigerian journal of clinical practice* 16.2 (2013): 216-220.
104. Predictors for the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study. Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Jensen BR, Graae M, Torp I, Binder C, Parving HH *BMJ*. 2004 May 8; 328(7448):1105.
105. Albuminuria is evident in the early stages of diabetes onset: results from the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). Tapp RJ, Shaw JE, Zimmet PZ, Balkau B, Chadban SJ, Tonkin AM, Welborn TA, Atkins RC *Am J Kidney Dis*. 2004 Nov; 44(5):792-8.
106. de Boer IH, Sibley SD, Kestenbaum B, Sampson JN, Young B, Cleary PA, Steffes MW, Weiss NS, Brunzell JD Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group. Central obesity, incident microalbuminuria, and change in creatinine clearance in the epidemiology of diabetes interventions and complications study. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:235–243.
107. Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria: an analysis of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications cohort. de Boer IH, Rue TC, Cleary PA, Lachin JM, Molitch ME, Steffes MW, Sun W, Zinman B, Brunzell JD, Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group., White NH, Danis RP, Davis MD, Hainsworth D, Hubbard LD, Nathan DM *Arch Intern Med*. 2011 Mar 14; 171(5):412-20.

108. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, Kyriakou T, Goel A, Heath SC, Parish S, Barlera S, Franzosi MG, Rust S, Bennett D, Silveira A, Malarstig A, Green FR, Lathrop M, Gigante B, Leander K, de Faire U, Seedorf U, Hamsten A, Collins R, Watkins H, Farrall M, PROCARDIS Consortium. *N Engl J Med.* 2009 Dec 24; 361(26):2518-28.
109. Toro, Rocio, et al. "Relationship between lipoprotein (a) and micro/macro complications in type 2 diabetes mellitus: a forgotten target." *Journal of geriatric cardiology: JGC* 12.2 (2015): 93.

