



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**SERUM ENDOTELİN-1 DÜZEYİNİN OBEZİTE,
PREDİYABET VE TİP 2 DİYABETES MELLİTUS İLE
İLİŞKİSİ**

Dr. Yavuz KARAHAN

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL- 2018



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**SERUM ENDOTELİN-1 DÜZEYİNİN OBEZİTE,
PREDİYABET VE TİP 2 DİYABETES MELLİTUS İLE
İLİŞKİSİ**

Dr. Yavuz KARAHAN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Füsun ERDENEN

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL- 2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimine başladığım ilk günden beri hiçbir konuda desteğini esirgemeyen, bana ve arkadaşlarıma her zaman anne şefkati ve ilgisiyle yaklaşan, iyi bir insan ve iyi bir hekim olmam için bilgisi, tecrübesi ve sevgisiyle yolumu aydınlatan, hekimlik nosyonu ve etik değerleriyle daima örnek aldığım değerli hocam Doç. Dr. Füsun Erdenen'e;

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle yetişmemde büyük katkıları olan değerli hocalarım Uzm. Dr. Cüneyt Müderrisoğlu'na, Uzm. Dr. Hayri Polat' a, Uzm. Dr. Mehmet Emin Pişkinpaşa'ya, Doç. Dr. Esmâ Altunoğlu'na, Uzm. Dr. Fettah Sametoğlu'na;

Çalışkanlığı, iyilikseverliği ve teknolojik konulardaki desteğiyle uzmanlık eğitimine başladığımız günden beri her zaman yanımda olan Uzm. Dr. Servet Emir'e, kendisiyle güzel seyahatlere çıktığımız yol arkadaşım ve eş kıdemim Dr. Ahmet Kadioğlu'na, servisteki birçok zorluğu beraber aştığımız ve kendisiyle çalışmaktan büyük keyif aldığım eşkıdemim ve servis arkadaşım Dr. Mustafa Büyükcünluer'e, etik değerlere bağlılığı ve analiz yeteneğiyle daima takdir ettiğim Dr. Uğur Alp Yeşilova'ya;

Çalışmaktan büyük keyif aldığım servisimin değerli üyeleri Uzm. Dr. Duygu Şak ve Dr. Serhat Uysal'a, eş kıdemim Dr. Burcu Gülbağcı'ya, dört yıl boyunca birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve hastanemiz değerli uzmanlarına, servisimizde çalışan hemşire, sekreter, personel ve daha adlarını sayamadığım tüm mesai arkadaşlarıma;

En büyük destekçim, hayat arkadaşım, eşim Tuğba Karahan'a, dünyaya gelişiyle hayatımıza anlam ve mutluluk katan kızım Elmas Büşra'ya, başta canım annem ve babam olmak üzere tüm aileme;

Sonsuz Teşekkürler

Yavuz Karahan 2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET	viii
SUMMARY	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. OBEZİTE	3
2.1.1. Obezitenin Tanımı, Önemi ve Epidemiyolojik Veriler.....	3
2.1.2. Obezitenin Saptanması.....	4
2.1.3. Obezitenin Nedenleri	5
2.1.4. Obeziteye Eşlik Eden Hastalıklar ve Obezitenin Komplikasyonları	6
2.1.4.1. Obezitenin Endokrin ve Metabolik Komplikasyonları.....	6
2.1.4.2. Kardiyovasküler Sistem Komplikasyonları	7
2.1.4.3. Solunum Sistemi Komplikasyonları	8
2.1.4.4. Sindirim Sistemi Komplikasyonları	8
2.1.4.5. Obezite ve Kanser	8
2.1.4.6. Psiko-sosyal Komplikasyonlar	8
2.1.4.7. Kas-İskelet Sistemi Komplikasyonları	9
2.1.5. Obezitenin Tedavisi	9
2.2. Diabetes Mellitus	9
2.2.1. Tanım – Tarihçe	9
2.2.2. Epidemiyoloji.....	10
2.2.3. Sınıflandırma.....	11
2.2.4. Diyabetin Semptomları	12
2.2.5. Diyabet ve Prediyabet Tanı Kriterleri	12
2.2.6. Prediyabet.....	13

2.2.7.	Tip 2 Diabetes Mellitus.....	14
2.2.7.1.	Tip 2 DM'un Fiziopatolojisi	15
2.2.7.2.	Tip 2 DM İçin Risk Faktörleri	15
2.2.7.3.	Tip 2 Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları	16
2.2.8.	Kronik Komplikasyonlar ve Komplikasyonlara Yaklaşım	16
2.2.8.1.	Mikrovasküler Komplikasyonlar	17
2.2.8.1.1.	Nefropati.....	17
2.2.8.1.2.	Retinopati	17
2.2.8.1.3.	Nöropati.....	18
2.2.8.2.	Makrovasküler Komplikasyonlar	19
2.2.8.2.1.	Kardiyovasküler komplikasyonlar	19
2.2.8.2.2.	Periferik Arter Hastalığı	19
2.2.8.2.3.	Serebrovasküler Hastalık.....	20
2.3.	Endotelin-1	20
2.3.1.	Tarihçesi.....	20
2.3.2.	Biyokimyasal Yapısı ve Sentezi.....	21
2.3.3.	Endotelin-1'in Reseptörleri ve Fizyolojik Fonksiyonları	21
2.3.4.	Endotelin-1'in Obezite, Diyabetes Mellitus ve Diğer Hastalıklarla İlişkisi.....	22
2.3.4.1.	Endotelin-1'in Endotel Disfonksiyonu ve Obeziteye Etkisi.....	22
2.3.4.2.	Endotelin-1'in İnsülin Direnci, Diyabet ve Diyabetik Komplikasyonlarla İlişkisi	22
2.3.5.	Endotelin Reseptör Agonistleri ve Reseptör Antagonistleri	24
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1.	İstatistiksel Analizler.....	26
4.	BULGULAR.....	27
5.	TARTIŞMA.....	34
6.	SONUÇ	40
7.	KAYNAKLAR	41

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. BKİ ile ilgili yetişkin normal, fazla kilolu ve obezitenin Uluslararası Sınıflandırması	4
Tablo 2. Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması	11
Tablo 3. Diyabet ve Prediyabet Tanı Kriterleri	13
Tablo 4. Hastaların demografik verileri ve medikal özellikleri	27
Tablo 5. Hastaların demografik verileri ve medikal özellikleri	28
Tablo 6. Hastaların demografik verileri ve medikal özellikleri	28
Tablo 7. Diyabetik grup, obezite grubu, prediyabetik grup ve kontrol grubunda endotelin-1 düzeyleri arasındaki ilişki	29
Tablo 8. BKİ'ye göre normal, fazla kilolu, 1. derece obez, 2. derece obez ve 3. derece obez grupları ile serum ET-1 düzeyi arasındaki ilişki	30
Tablo 9. Serum Endotelin-1 düzeyi ile hastaların demografik özellikleri arasındaki ilişki	30
Tablo 10. Serum ET-1 düzeyi ile hastaların lipid düzeyleri, böbrek fonksiyon testleri ve diyabet regülasyon derecesi arasındaki ilişki	31
Tablo 11. Serum ET-1 düzeyi ile hastaların cinsiyeti arasındaki ilişki	31
Tablo 12. Serum ET-1 düzeyi ile hipertansiyon ve diyabetik komplikasyonlar arasındaki ilişki	32
Tablo 13. Serum ET-1 düzeyi ile nefropati arasındaki ilişki	32

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1: Diyabetik grup, obezite grubu, prediyabetik grup ve kontrol grubunda serum ET-1 düzeyleri arasındaki ilişki 29
- Şekil 2: Serum ET-1 düzeyi ile hipertansiyon ve diyabetik komplikasyonlar arasındaki ilişki 33
- Şekil 3: Serum ET-1 düzeyi ile nefropati arasındaki ilişki 33



KISALTMALAR

ACE-İ	: Angiotensin Converting Enzyme İnhibitörü
APG	: Açlık Plazma Glukozu
ARB	: Angiotensin Reseptör Blokörü
BAG	: Bozulmuş açlık glukozu
BGT	: Bozulmuş glukoz toleransı
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
DM	: Diabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DR	: Diyabetik Retinopati
EKG	: Elektrokardiyografi
EMG	: Elektromiyografi
ET-1	: Endotelin-1
ET-A	: Endotelin Reseptörü A
ET-B	: Endotelin Reseptörü B
GDM	: Gestasyonel Diabetes Mellitus
HbA1c	: Glikolize Hemoglobin
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HT	: Hipertansiyon
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KB	: Kan Basıncı
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LADA	: Latent Autoimmune Diabetes of Adult
MODY	: Maturity Onset Diabetes of The Young
NGSP	: Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı

NO	: Nitrik Oksit
PAH	: Periferik Arter Hastalığı
PCOS	: Polikistik Over Sendromu
RAS	: Renin Anjiyotensin Sistem
OAD	: Oral Anti Diyabetik
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
SVO	: Serebrovasküler Olay
TURDEP	: Turkish Diyabetes Epidemiology Study
USG	: Ultrasonografi
VEGF	: Vasküler Endotelyal Growth Factor
WHO	: World Health Organization
YRG	: Yüksek Risk Grubu

ÖZET

Amaç: Obezite, sağlığı olumsuz etkileyen vücutta anormal ve aşırı yağ birikimi olarak tanımlanır. Diyabetes mellitus (DM) ise insülin sekresyonu, insülinin dokular üzerindeki etkisi veya her ikisinin de bozulması sonucunda oluşan hiperglisemi ile karakterize bir metabolik hastalıktır. Son yıllarda hem obezite ve diyabet sayısı hem de bu hastalıklara bağlı morbidite ve mortalite sayısı artmaktadır. Bu artış hastaların hayat kalitesini bozmakta ve ülkelerin sağlık harcamalarında da gittikçe artan bir yük oluşturmaktadır. Bu noktada obezitenin önlenmesinin yanı sıra obez kişilerde diyabet gelişmesine ve diyabetik komplikasyonlara neden olan fizyopatolojik mekanizmaların aydınlatılması da önemlidir. Endotel disfonksiyonu, endoteldeki nitrik oksit düzeyinin azalmasının yanında vücuttaki en güçlü vazokonstriktör madde olan endotelin-1(ET-1) düzeyinin de artmasıyla meydana gelmektedir. Obezite, insülin direnci ve diyabette endotel disfonksiyonun varlığı birtakım araştırmalarla ortaya konmuştur. Ayrıca endotelin-1 düzeyinin diyabetik makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkili olduğuna dair literatürde bazı yayınlar mevcuttur. Endothelin-1 'in obezite, diyabet ve diyabetin komplikasyonlarındaki olası rolü nedeniyle bu molekül hakkında yol gösterici yeni bilgiler öğrenmeyi ve endotelin-1 düzeyinin bu hastalıkların şiddeti, hastanın çeşitli demografik ve biyokimyasal parametreleri ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya hastanemiz İç hastalıkları ve Diyabet polikliniklerine başvuran 28-80 yaş arası, çalışma için onamı alınmış, kooperasyon ve oryantasyonu yeterli 134 hasta (non-diyabetik BKİ>30 olan 32 hasta, prediyabet tanılı 34 hasta, tip 2 diyabet tanılı 68 hasta) ve kronik hastalık öyküsü olmayan 28 hasta dahil edildi. Toplamda 162 kişilik bu hasta grubundan ilave olarak alınan kan örnekleri santrifüj edildi ve elde edilen serumlar uygun kit temin edildikten sonra endotelin-1 düzeyleri çalışıldı. Gebeler, akut infeksiyon, akut vasküler olay, malignite hikayesi olanlar ile kooperasyon ve oryantasyonu yetersiz hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Bulgular: Yaş ortalamaları $53,1 \pm 10,4$ olan 88 kadın ve 74 erkek (K/E: 1,18) toplam 162 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılan diyabetik hastaların ortalama diyabet yaşı $10,8 \pm 8,6$ yıldır. Hastalarda görülen en sık komorbid hastalık %44,8 (n=134) ile hipertansiyon, en sık görülen diyabet komplikasyonu ise

%33,8 (n=68) ile nöropati idi. Hastaların ortalama Endotelin-1 düzeyi ise $0,6 \pm 1,0$ fmol/ml olarak saptandı. Çalışmamızda diyabetik grup, obezite grubu, prediyabetik grup ve kontrol grubunda ET-1 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık. Tüm popülasyon BKİ'ne göre gruplandırıldığında normal, fazla kilolu, 1. derece obez, 2. derece obez ve 3. derece obez grupları arasında endotelin-1 düzeyi anlamlı farklılık göstermemiştir. Yine diyabetik retinopati, nefropati, koroner arter hastalığı ve ET-1 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yok iken böbrek yetmezliğinin bir göstergesi olan kreatinin ile ET-1 arasında pozitif anlamlı bir korelasyon olduğunu saptadık. Yaş, kilo, BKİ, bel çevresi, kalça çevresi, DM süresi, APG, üre, LDL, HDL, trigliserid, insülin, HbA1c, mikroalbumin/kreatinin değeri gibi parametreler ile ET-1 arasında anlamlı korelasyon bulunmadığını ancak erkek cinsiyette ET-1 düzeylerinin daha yüksek olduğu sonucuna ulaştık.

Sonuç: Çalışmamızda endotelin-1 düzeyi ile obezite ve obezite düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık. Yine diyabet ve diyabetik komplikasyonlarla endotelin-1 arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Ancak daha fazla hasta sayısı ile dizayn edilmiş, çalışmaya alınan grupların yaş, cinsiyet gibi parametrelerinin eşitlendiği, tekrarlayan ölçümlerin yer aldığı çalışmaların yapılmasının yararlı olacağını düşünüyoruz. ET-1'in metabolik hastalıklarındaki yerinin doğru saptanması ve endotelin reseptör blokerlerinin diyabetik komplikasyonlu insanlarda kullanımı için de daha fazla araştırma yapılmasının gerekliliğine inanıyoruz.

Anahtar Kelimeler: Endotelin-1, Obezite, Prediyabet, Diyabet, Diyabetik nefropati, Diyabetik retinopati, Mikroalbuminüri

SUMMARY

Aim: Obesity are defined as abnormal or excessive fat accumulation that may impair health. Diabetes mellitus is a metabolic disorder that is characterized by hyperglycemia as a result of alterations in insulin secretion, its effect on tissues or both. In recent years, both the number of obesity and diabetes and the number of morbidity and mortality due to these diseases have increased. This increase not only disrupts the quality of life of the patients but also creates an increasing burden on countries' health economy. In addition to preventing obesity, it is also important to elucidate the pathophysiological mechanisms leading to diabetes and diabetic complications in obese individuals. Endothelial dysfunction is caused by both a decrease in nitric oxide levels in the endothelium and an increase in endothelin-1 (ET-1), the most potent vasoconstrictor substance in the body. The relationship between obesity, insulin resistance, diabetes and endothelial dysfunction has been revealed in some studies. There are also some publications in the literature that endothelin-1 levels are associated with diabetic macrovascular and microvascular complications. Because endothelin-1 is associated with obesity, diabetes and diabetic complication, we aimed to learn new information about this molecule and to investigate the relationship between endothelin-1 level and severity of these diseases and various demographic and biochemical parameters of the patient.

Method: Patients were chosen from department of internal medicine and diabetes policlinics. One hundred thirty-four patients (32 patients with body mass index (BMI) > 30 and without diabetes, 34 patients with prediabetes, 68 patients with type 2 diabetes) who were between 28-80 years old, taken their informed consent, had sufficient cooperation and orientation and 28 patient control group who had no history of a chronic illness were enrolled in our study. The blood samples were taken from this 162 patients and centrifuged. Then plasma endothelin-1 concentrations were measured. Patients who were pregnant, had an acute infection, had a history of acute peripheral or cerebrovascular accident and malignancy, no sufficient cooperation and orientation were excluded.

Findings: A total of 162 patients were participated in the study, 88 female and 74 male (K/E: 1.18) with a mean age of 53.1 ± 10.4 years. Median diabetic age was

11.2±7.5 years. The most seen comorbid disease was hypertension %44,8 (n=134), and the most frequent diabetic complication was neuropathy %33,8 (n=68). The median plasma endothelin concentration was $0,6 \pm 1,0$ fmol/ml. In our study, we did not find any statistically significant difference between ET-1 levels in diabetic group, obese group, prediabetic group and control group. When the whole population was grouped according to BMI, there was no significant difference in endothelin-1 levels between normal, overweight, first degree obese, second degree obese and third degree obese groups. We also found a positive correlation between creatinine, an indicator of renal failure, and ET-1, while there was no statistically significant association between ET-1 and diabetic retinopathy, nephropathy, coronary artery disease. We found no significant correlation between parameters such as age, weight, BMI, waist circumference, hip circumference, DM duration, fasting blood glucose, urea, LDL, HDL, triglyceride, insulin, HbA1c, microalbumin / creatinine value and ET-1. However, we reached the conclusion that ET-1 levels are higher in male gender.

Result: We did not find a statistically significant difference between endothelin-1 levels and obesity and obesity grades in our study. We also found no significant association between diabetes and diabetic complications and endothelin-1 levels. However, we think that it would be useful to carry out studies that are designed with more patient numbers, that there are repeated measurements, and that the parameters such as age and sex of the study groups are equalized. We also believe that more research is needed to determine the correct location of ET-1 in metabolic diseases and to enable endothelial receptor blockers to be used in people with diabetic complications.

Keywords: Endothelin-1, Obesity, Prediabetes, Diabetes, Diabetic nephropathy, Diabetic retinopathy, Microalbuminuria

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite sağlığı olumsuz etkileyen vücutta anormal ve aşırı yağ birikimi olarak tanımlanır (1). Diyabetes mellitus (DM) ise insülin sekresyonu, insülinin dokular üzerindeki etkisi veya her ikisinin de bozulması sonucunda oluşan hiperglisemi ile karakterize bir metabolik hastalıktır (2). Tüm diyabetlilerin ise %90-95' inde tip 2 diyabet vardır. Tip 2 diabetes mellitus insülin direnci ve insülin sekresyonunda bozulma ile karakterizedir. Tip 2 diyabetli kişilerin yaklaşık %90'ı aşırı kilolu veya obez olduğu için obezite, diyabetin gelişiminde en önemli faktör olarak görölmektedir (3).

Obezite, diyabet ve bu iki hastalığın neden olduğu komplikasyonlar, hastaların hayat kalitesini ileri derecede etkilemesinin yanında ülke ekonomisine de ciddi yük getirmektedir. Bu noktada obezitenin önlenmesinin yanı sıra obez kişilerde diyabet gelişmesine ve diyabetik komplikasyonlara neden olan fizyopatolojik mekanizmaların aydınlatılması da önemlidir.

Endotel disfonksiyonu, endotel kaynaklı relaksör ve kontraktıl endotel faktörleri arasındaki dengenin bozulması sonucu gelişmektedir. Bu dengenin bozulması endoteldeki nitrik oksit düzeyinin azalmasının yanında vücuttaki en güçlü vazokonstriktör madde olan endotelin-1 (ET-1) düzeyinin de artmasıyla meydana gelmektedir. Obezite, insülin direnci ve diyabette endotel disfonksiyonun varlığı çeşitli araştırmalarla ortaya konmuştur. Ayrıca ET-1 düzeyinin diyabetik makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkili olduğuna dair literatürde çok sayıda yayın mevcuttur (4,5).

Diyabetik vasküler komplikasyonlarının gelişimini engellemek için kullanılan terapötik hedefler endotel ve damar düz kas hücrelerindeki mekanizmalara yöneliktir.

Diyabetik komplikasyonların tedavisinde ET-1 reseptör antagonistlerinin kullanılabilmesine ilişkin deneysel ve klinik çalışmalar devam etmekte ve sonuçları umut vadetmektedir (6).

Bu bilgiler ışığında ET-1 'in obezite, diyabet ve diyabetin komplikasyonlarıyla ilişkisi nedeniyle bu madde hakkında yol gösterici yeni bilgiler öğrenmeyi ve ET-1 düzeyinin bu hastalıkların şiddeti, hastanın çeşitli demografik ve biyokimyasal parametreleri ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. OBEZİTE

2.1.1. Obezitenin Tanımı, Önemi ve Epidemiyolojik Veriler

Dünya sağlık örgütü obeziteyi, sağlığı olumsuz etkileyen vücutta anormal ve aşırı yağ birikimi olarak tanımlar. Yetişkinlerde fazla kilolu ve obezite kişileri sınıflandırmak için sıklıkla beden kitle indeksini ($BKİ = \text{Ağırlık [kg]} / \text{Boy [m}^2\text{]}$) kullanır. Buna göre;

- Fazla kiloluluk: $BKİ = 25,0-29,9 \text{ kg/m}^2$ ve
- Obezite: $BKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$ olarak kabul edilir (1).

Obezite son 50 yıldır daha da kötüye giden bir epidemi halini almıştır. Obezite, kompleks bir hastalıktır ve multifaktöriyel etyolojiye sahiptir. Sigaradan sonra önlenabilir ölümün en sık ikinci nedenidir. Obezite birçok medikal durumla ilişkilidir ve birçok kronik hastalığın ciddi komplikasyonlarına neden olur (7).

Dünya sağlık örgütünün son verilerine göre:

- 2016'da 18 yaş ve üzeri 1,9 milyar yetişkin, fazla kilolu ve 650 milyondan fazla yetişkinin obez olduğu tespit edilmiştir.
- 2016'da 18 yaş ve üzerindeki yaştaki yetişkinlerin %39'u (erkeklerin %39'u ve kadınların %40'ı) fazla kilolu olduğu tespit edilmiştir.
- Genel olarak, dünyanın yetişkin nüfusunun yaklaşık %13'ü (erkeklerin %11'i ve kadınların %15'i) 2016'da obezleşmiştir.
- Obezitenin dünya çapındaki yaygınlığı neredeyse 1975 ve 2016 yılları arasında üç kat artmıştır (1).

TÜİK Sağlık Araştırması 2016 verilerine göre ülkemizde obezite prevalansı şöyledir (8):

- Boy ve kilo değerleri kullanılarak hesaplanan beden kitle indeksi incelendiğinde; 15 yaş ve üstü obez bireylerin oranı, 2016 yılında %19,6 olduğu gözlemlendi.

• Cinsiyet ayrımında bakıldığında; 2016 yılında kadınların %23,9'unun obez, %30,1'inin ise fazla kilolu olduğu görüldü.

• Erkeklerde ise bu oranların sırasıyla, %15,2 ve %38,6 olduğu gözlemlendi.

TURDEP-I çalışmasından 12 yıl sonra yapılan TURDEP-II çalışmasında Türk erişkin toplumunda 1998'de %22,3 olan obezite prevalansının %40 artarak 2010'da %31,2'ye ulaştığı görülmüştür. Kadınlarda obezite prevalansı %44, erkeklerde ise %27 olarak saptanmış ve son 12 yılda prevalansın kadınlarda %34, erkeklerde ise %107 arttığı bildirilmiştir (9).

2.1.2. Obezitenin Saptanması

Beden Kitle İndeksi (BKİ), yetişkinlerde kilolu, fazla kilolu ve obeziteyi sınıflandırmak için sıklıkla kullanılan basit bir ağırlık-boy çizelgesidir. Kilogram cinsinden ağırlığı metre cinsinden uzunluğun karesine bölünerek (kg / m^2) bulunur. Örneğin, 70 kg ağırlığında ve boyu 1,75 m olan bir yetişkin 22.9 BKİ değerine sahip olacaktır (1).

$$\text{BKİ} = 70 \text{ kg} / (1.75 \text{ m}^2), 70 / 3.06 = 22,9 \text{ kg/m}^2$$

Tablo 1. BKİ ile ilgili yetişkin normal, fazla kilolu ve obezitenin Uluslararası Sınıflandırması (1)

Sınıflandırma	BKİ (kg / m^2)
Zayıf	18,5 kg/m^2 ve altı
Normal	18,5- 24,9 kg/m^2 arasında
Fazla kilolu	25- 29,9 kg/m^2 arasında
I. Derece obez	30- 34,9 kg/m^2 arasında
II. Derece obez	35- 39,9 kg/m^2 arasında
III. Derece obez	40 kg/m^2 ve üzerinde

BKİ dışında bel çevresi de vücut yağ dağılımının göstergesidir ve obezite ile ilgili kardiyometabolik hastalık riskini gösterir. Erkeklerde >102 cm ve kadınlarda > 88 cm artmış kardiyometabolik risk için önerilen bel çevresi eşik değerleridir (10).

Bel-kalça oranı, bir kişinin obez olup olmadığını bilmenin başka bir aracıdır ve bel çevresi ile kalça çevresi oranlanarak hesaplanır. Bel kalça oranı 0.76-0.80 olması

normal, 0.81-0.86 orta derecede obezite, 0.86'ın üstünde şiddetli obezite olarak değerlendirilir (11).

2.1.3. Obezitenin Nedenleri

Obezite, alınan kalori ile harcanan kalori arasındaki enerji dengesizliğinin sonucu olarak ortaya çıkar. Bu durum enerji fazlalığı oluşturur ve vücut ağırlığının aşırı artmasına neden olan pozitif enerji dengesini ortaya çıkarır. Bu enerji fazlalığı, tek bir bireyin kontrolünün ötesinde derin sosyal ve ekonomik değişikliklerin bir sonucudur. 20. yüzyılın başlarından bu yana yüksek gelirli ülkelerde ekonomik büyüme, bol miktarda, ucuz ve genellikle besleyici gıda, sanayileşme, mekanize ulaşım ve şehirleşme gibi "obezojenik" değişiklikler meydana gelmiştir ve bugün bu etmenler düşük ve orta gelirli ülkelerde de artmaktadır. Herediter faktörlerin (genetik, aile öyküsü, ırk/etnik farklılıklar), belirli sosyo-ekonomik ve sosyokültürel çevrenin obezite riskini etkilediği gösterilmiştir (12).

Obeziteyi etkileyen etmenler (12,13):

- Bireysel
 - Yaş
 - Cinsiyet
 - Enerji ihtiyacını aşan enerji alımları
 - Kalorisi yoğun, besin değeri açısından zayıf yiyecekler (şekerle tatlandırılmış içecekler gibi)
 - Düşük fiziksel aktivite
 - Sedanter yaşam
 - Az veya fazla uyku
 - Genetik (leptin, leptin reseptörü, proopiomelanokortin prohormonu (POMC) kodlayan genler, melanokortin4-reseptör genleri)
 - Pre ve perinatal maruziyet
 - Bazı hastalıklar (örn., Cushing hastalığı, hipotiroidi, polikistik over sendromu)

- Psikolojik durumlar (örn., depresyon, stres)
- Bazı ilaçlar (antidiyabetikler, antihipertansif ajanlar, steroid hormonlar, antidepresanlar, antiepileptikler, nöroleptikler)
- Sosyoekonomik
 - Düşük eğitim düzeyi
 - Yoksulluk
- Çevresel
 - Fiziksel aktivite kaynaklarına erişim eksikliği
 - Gıda çölleri (diğer bir deyişle, taze ürünler / bakkaliye gibi sağlıklı yiyeceklere az erişebilen veya hiç erişimleyen coğrafi bölgeler)
 - Virüsler
 - Mikrobiyota
 - Obez sosyal bağlar

2.1.4. Obeziteye Eşlik Eden Hastalıklar ve Obezitenin Komplikasyonları

Obezite; kısıtlı sağlık harcamalarını tehdit eden, özellikle Tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve hipertansiyon sıklığında artışa ve daha pek çok sağlık sorununa yol açan epidemik bir hastalıktır (14).

2.1.4.1. Obezitenin Endokrin ve Metabolik Komplikasyonları

Obezitenin Tip 2 diabetes mellitus, dislipidemi, insülin direnci, polikistik over sendromu ve metabolik sendrom gibi hastalıklarla ilişkisi yapılan klinik çalışmalarla ortaya konmuştur (15). Tip 2 diyabet riski uzun dönemde hastanın kilosu arttıkça önemli ölçüde artar. Nurses' Health Study, kilo değişikliğinin klinik diyabet riski üzerindeki etkisi 114281 kadın ile yapılmış ve 14 yıllık bir izlem sonrası diyabet için vücut ağırlığının en önemli risk faktörü olduğu saptanmıştır. 5-7,9 kg'lık kilo artışı olan kadınlarda, diyabet için görel risk 1.9, ve 8- 10.9 kg'lık kilo artışı olanlar için görel risk 2.7 idi. Aksine, 5 kg'lık bir kilo kaybı diyabet riskinde %50 azalma ile sonuçlanmıştır (16). Erkeklerde yapılan başka bir çalışmada BKİ<23 kg/m² olan

kişiler ile $BKİ > 35 \text{ kg/m}^2$ olan hastalar kıyaslanmış ve diyabet gelişme riski obez hastalarda 60 kat fazla bulunmuştur (17).

Obezitenin lipid/lipoprotein düzeyi üzerine de olumsuz etkileri vardır. Yapılan bir çalışmada obezitenin kadınlarda HDL düzeyinde azalmaya, erkeklerde trigliseridlerde artış ve HDL kolestrol düzeyinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (18).

İspanya'da yapılan bir çalışmada, aşırı kilolu ve obez kadınlarda PCOS prevalansının %28,3 olduğu ve bu oranın zayıf kadınlarında %5,5 olduğu gösterilmiştir (19).

Ayrıca obezite, insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatinin de bir bileşenidir (20).

Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (20)

- Abdominal obezite (bel çevresi: Avrupalı erkeklerde $\geq 94 \text{ cm}$, kadınlarda $\geq 80 \text{ cm}$) ve Aşağıdakilerden en az ikisi
- Trigliserid $\geq 150 \text{ mg/dl}$
- HDL: erkekte $< 40 \text{ mg/dl}$, kadında $< 50 \text{ mg/dl}$
- Kan basıncı $\geq 130/85 \text{ mmHg}$
- Açlık kan glukozu $\geq 100 \text{ mg/dl}$ veya Tip 2 DM

2.1.4.2. Kardiyovasküler Sistem Komplikasyonları

Obezite, miyokard enfarktüsü, anjina pectoris, konjestif kalp yetmezliği, serebrovasküler hastalık, hipertansiyon ve atriyal fibrilasyonu da içeren kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür (15). Obezite, kardiyovasküler sisteme düşük kardiyak output, periferik dirençte artış, sol ventrikül kitlesinde artış, sol ventrikül duvar kalınlığında artış ve sol ventrikül sistolik fonksiyonunda bozulma gibi çeşitli yapısal ve fonksiyonel etkiler oluşturur. Obezite aynı zamanda, dislipidemi, hipertansiyon, glukoz intoleransı, endotel disfonksiyonu

ve inflamasyon gibi komorbiditelere etkisiyle dolaylı olarak koroner arter riskini artırır (21).

2.1.4.3. Solunum Sistemi Komplikasyonları

Obezite, diyaframın, akciğerlerin ve göğüs boşluğunun mekanik sıkışmasına neden olur ve bu da kısıtlayıcı pulmoner hasara neden olabilir. Ayrıca fazla yağ, solunum sistemi uyumluluğunu azaltır, pulmoner direnci artırır ve solunum kaslarının kuvvetini azaltır. Ayrıca sistemik inflamasyon nedeniyle de akciğer fonksiyonlarını etkiler. Astım, obstrüktif uyku apnesi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), obezite hipoventilasyon sendromu gibi hastalıkların etyolojisinde rol oynar (22).

2.1.4.4. Sindirim Sistemi Komplikasyonları

Obeziteden kaynaklanan gastrointestinal bozukluklar tip 2 diyabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıklardan daha önce görülür. Bu nedenle, obez kişide gastrointestinal morbidite, aşırı adipoziteyi daha agresif bir şekilde gidermek için bir alarm sinyali olmalıdır. Gastroözofageal reflü hastalığı, gastroözofageal motilite bozukluğu, eroziv gastrit, safra taşları ve non alkolik hepatosteatoz, konstipasyon, hemoroid gibi hastalıklar doğrudan vücut ağırlığı ve abdominal adipozite ile ilişkilidir (23).

2.1.4.5. Obezite ve Kanser

Obezite ile bazı kanserler arasında bir ilişki olduğuna dair önemli kanıtlar vardır. Bunlar safra kesesi, özofagus (adenokarsinoma), tiroid, böbrek, rahim, kolon ve göğüs kanseridir. Bu bağlantı, kilo kaybıyla kanser insidansının ve mortalitenin azaldığı gözlemiyle daha da güçlenmiştir. Bununla birlikte, bu kanserleri obeziteye bağlayan altta yatan mekanizma net değildir. Rahim ve meme kanserlerinde obez kadınlarda yağ dokusundan sentezlenen yüksek östrojen düzeylerinin etkisi olabileceği düşünülmektedir (24).

2.1.4.6. Psiko-sosyal Komplikasyonlar

Obezite, vücut memnuniyetsizliği, yeme sırasında kontrol kaybı, sağlıklı ve aşırı kilo kontrolü, sosyal ilişkilerin bozulması, sağlıklı ilişkili yaşam kalitesinin azalması, major depresyon, sosyal fobi ve anksiyeteye neden olabilir (25).

2.1.4.7. Kas-İskelet Sistemi Komplikasyonları

Obezitenin kas iskelet sistemi üzerindeki en önemli etkisi ağrı ile karakterize dejeneratif bir eklem hastalığı olan osteoartritir. Hareketliliğin azalmasına ve yaşam kalitesinin olumsuz etkilenmesine neden olur. Osteoartrit patogenezi hem ekleme aşırı ağırlık yüklenmesi hem de hormonal ve sitokin düzensizliği ile ilgilidir. Obezite ayrıca artroplasti talebinin önde gelen bir nedenidir ve operatif komplikasyon riskini de artırır (26).

2.1.5. Obezitenin Tedavisi

Obezite, vücut yağ depolarının artmasıyla karakterize, kronik bir hastalıktır. Günümüzde hastalık birçok ek hastalığa, engelliliğe ve ölüme yol açan nedenlerin en önde gelenlerinden biri haline gelmiş ve yalnızca yetişkinleri değil aynı zamanda dünya üzerindeki çocuk ve ergenleri de etkilemiştir. Obezite kronik olarak yönetilmesi gereken uzun süreli bir durumdur. Hastanın obezite tedavisi öncesi kapsamlı bir öykü, fizik muayene ve laboratuvar değerlendirmesi yapılmalıdır. Kilo yönetiminin uygun hedefleri, sağlık risklerinde azalma sağlamak için gerçekçi kilo vermeyi, sağlık bakımı ve kilo alımını önlemeyi içermelidir. Obez hastaların komorbid hastalıkların yönetimi ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi de tedavi hedeflerine dahil edilmelidir (27).

Obezite tedavisi, tıbbi beslenme(diyet) tedavisi, egzersiz tedavisi, davranış değişikliği tedavisi, farmakolojik tedavi ve cerrahi tedaviden oluşur (27).

2.2. Diabetes Mellitus

2.2.1. Tanım – Tarihçe

Diyabet, insülinin eksikliği veya insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır (28). “Çok fazla idrar yapma” ile karakterize olan diyabetten, ilk olarak M.Ö. 1500 yıllarına dayanan Mısır papiruslarında bahsedilmiştir (29). MS 1. Yüzyılda Yunanlı bir hekim olan Aretaeus,

bu hastalığı “diabetes” olarak tanımladı. 17. yüzyılda Londralı bir doktor olan Dr. Thomas Willis, hastalarının idrar örneklerinden diyabetik olup olmadıklarını belirledi. Eğer idrarın tadı tatlıysa "tatlı diyabet" anlamında diabetes mellitus tanısını koyardı. Bu yöntem 20. yüzyıla kadar devam etti (30). 1869'da Paul Langerhans "Langerhans Adalacıkları" olarak bilinen hücreleri keşfetti. 1889'da von Mering ve Minkowski, köpekler üzerinde deney yaparken, pankreasın alınmasının şeker hastalığına yol açtığını keşfetti. Bununla birlikte, adacıkların salgıları için insülin adı (Latince, insula = ada) 1909 yılında Mayer ve Schaefer tarafından ortaya atıldı. 1921'de Banting, Best ve Collip yaptıkları deneylerde insülin eksikliğinin diyabete neden olduğunu kanıtladılar (29). 1935 yılında Roger Hinsworth diyabetes mellitus hastalığını tip 1 ve tip 2 olarak sınıflandırdı. 1950'li yıllarda, tip 2 diyabetik hastalar için oral ilaçlar sülfonilüreler ve biguanidler geliştirildi. Diyabet 2000 yıl önce Areateus tarafından tarif edildiğinden beri tanımlama, tanı, etyoloji ve tedavisinde devamlı değişimler gösteren bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır (30).

2.2.2. Epidemiyoloji

Diyabet, bulaşıcı olmayan öncelikli önemli dört hastalıktan biri olan ve bir halk sağlığı problemi haline gelen bir hastalıktır. Son yıllarda hem diyabet insidansı hem de prevalansı giderek artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü 2016 verilerine göre Dünyada, 1980'de 108 milyon olan yetişkin diyabetik hasta sayısı, 2014 yılında 422 milyon olduğu tahmin edilmektedir. Diyabetin küresel yaygınlığı, 1980'den beri yaklaşık iki katına çıkmış ve yetişkin nüfustaki diyabet oranı %4,7' den %8,5'e yükselmiştir. Son on yılda diyabet prevalansı, düşük gelirli ve orta gelirli ülkelerde yüksek gelirli ülkelere göre daha hızlı artmaktadır. Diyabet 2012'de 1,5 milyon kişinin ölümüne neden olmuştur. Ayrıca 2,2 milyon kişi de diyabet nedeniyle oluşan kardiyovasküler hastalıklar ve diğer hastalıklar nedeniyle ölmüştür. Bu 3,7 milyon ölümün yüzde kırk üçü ise 70 yaşın altında olan kişilerde meydana gelmiştir. (31).

Ülkemizde ise 1997-1998 yıllarında yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP)'e göre 20-80 yaş grubunda diyabet sıklığı %7,2 iken 2010 yılında yapılan TURDEP-II çalışmasında ülke genelinde 20 yaş üzerinde 26.499 kişi incelenmiş ve Tip 2 DM sıklığı %13,7 olarak saptanmıştır. Türkiye'de diyabet sıklığının 12 yılda %90 arttığı görülmüştür (32, 33).

2.2.3. Sınıflandırma

Diabetes mellitus; tip 1, tip 2, gestasyonel diabetes mellitus ve diğer spesifik nedenlere bağlı diyabet olmak üzere başlıca dört gruba ayrılır. Diyabetli bireylerin çoğunluğunu tip 1 ve tip 2 diyabetli bireyler oluşturmaktadır (34).

Tablo 2. Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması (34)

I. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan B-hücre yıkımı vardır)	
A. İmmün aracılıklı B. İdiyopatik	
II. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)	
III. Gestasyonel diabetes mellitus	
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri	
A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları) <ul style="list-style-type: none">• 20. Kromozom, HNF-4a (MODY1)• 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)• 12. Kromozom, HNF-1a (MODY3)• 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)• 17. Kromozom, HNF-1b (MODY5)• 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6)• 2. Kromozom, KLF11 (MODY7)• 9. Kromozom, CEL (MODY8)• 7. Kromozom, PAX4 (MODY9)• 11. Kromozom, INS (MODY10)• 8. Kromozom, BLK (MODY11)• Mitokondriyal DNA• 11. Kromozom, Neonatal DM (Kir 6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu)• Diğerleri B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler <ul style="list-style-type: none">• Leprechaunism• Lipoatrofik diyabet• Rabson-Mendenhall sendromu• Tip A insülin direnci• Diğerleri C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları <ul style="list-style-type: none">• Fibrokalkülöz pankreatopati• Hemokromatoz• Kistik fibroz• Neoplazi• Pankreatit• Travma/pankreatektomi• Diğerleri D. Endokrinopatiler <ul style="list-style-type: none">• Akromegali• Aldosteronoma• Cushing sendromu• Feokromositoma• Glukagonoma• Hipertiroidi• Somatostatinoma• Diğerleri	E. İlaç veya kimyasal ajanlar <ul style="list-style-type: none">• Atipik anti-psikotikler• Anti-viral ilaçlar• b-adrenerjik agonistler• Diazoksid• Fenitoin• Glukokortikoidler• a -İnterferon• Nikotinik asit• Pentamidin• Proteaz inhibitörleri• Tiyazid grubu diüretikler• Tiroid hormonu• Vacor• Statinler• Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar) F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları <ul style="list-style-type: none">• Anti insülin-reseptör antikorları• “Stiff-man” sendromu• Diğerleri G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar <ul style="list-style-type: none">• Alström sendromu• Down sendromu• Friedreich tipi ataksi• Huntington korea• Klinefelter sendromu• Laurence-Moon-Biedl sendromu• Miyotonik distrofi• Porfiriya• Prader-Willi sendromu• Turner sendromu• Wolfram (DIDMOAD) sendromu• Diğerleri H. İnfeksiyonlar <ul style="list-style-type: none">• Konjenital rubella• Sitomegalovirus• Koksaki B• Diğerleri (adenovirus, kabakulak)

2.2.4. Diyabetin Semptomları

Diyabetin poliüri, polidipsi, polifaji, noktüri, ağız kuruluğu iştahsızlık, halsizlik, çabuk yorulma gibi klasik semptomları yanında bulanık görme, inatçı enfeksiyonlar (cilt, vulva, üriner), tekrarlayan mantar enfeksiyonları, kaşıntı gibi semptomlar da daha nadir olarak görülmektedir. Tip 1 diyabette semptomlar çoğunlukla birkaç hafta içinde gelişerek hızla ilerlerken, tip 2 diyabetli bireylerin önemli bir kısmında başlangıçta semptom yoktur veya yakınmalar çok sildir (35).

2.2.5. Diyabet ve Prediyabet Tanı Kriterleri

Diyabet veya prediyabet tanısı; açlık plazma glukozu (APG), 2 saatlik oral glukoz tolerans testi (OGTT) ve glikozillenmiş hemoglobin A1c (HbA1c) ölçümleri ile konur. Bir test ile tanı koymadan önce, test mutlaka tekrarlanmalı veya diğer bir testle doğrulanmalıdır (28,35). Diyabet tanı yöntemleri aşağıda özetlenmiştir (28,34, 35):

- Açlık plazma glukoz ölçümü: En az 8 saatlik gece boyu açlığı takiben plazma glukoz düzeyinin ölçülmesi halen en fazla kabul gören ve pahalı olmayan yaklaşımdır. En az 2 kez bakılan APG düzeyi 126 mg/dL veya üzerinde ise diyabet tanısı konulur.

- Oral glukoz tolerans testi: Diyabet riski yüksek kişilerde OGTT yapılması diyabet ve prediyabet tanısı konmasında faydalıdır. Bunun için 75 g glukozlu sıvı içirildikten 2 saat sonra kan glukoz düzeyinin 200 mg/dL veya üzerinde olması diyabet tanısını koydurur.

- Rastgele kan glukoz ölçümü: Diyabet semptomları (poliüri, polidipsi) varlığında rastgele bir zamanda ölçülen plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dL veya üzerinde olması da diyabet tanısı koydurur.

- HbA1c: Yakın zamanda, standardize edilmiş HbA1c ölçümü de diyabet tanı kriterleri arasına girmiştir. Buna göre HbA1c \geq %6,5 (48 mmol/mol) olması diyabet tanısı için eşik değer kabul edilmiştir. Bir başka deyişle HbA1c \geq %6,5 olması tanı koydurur. Bununla birlikte, ölçüm standardizasyondaki sorunlar sebebiyle, diğer tanı kriterlerinden biri ile birlikte değerlendirilmelidir. HbA1c'nin açlık gerektirmemesi, akut hastalık ve stres durumlarında değişkenlik göstermemesi gibi avantajları olmakla

birlikte; daha pahalı olması, plazma glukoz ölçümü kadar yaygın olmaması, (bazı tayin yöntemleri ile) kan kaybı, hemoliz, hemoglobinopati, anemi gibi nedenlerden etkilenmesi gibi dezavantajları da vardır (28,34, 35).

Normal glukoz metabolizması ile aşikar diyabet arasındaki süreç 'prediyabet' olarak adlandırılır. Bu süreç, normal kan glukoz değerleri ile diyabetik değerler arasında gri bölge olarak ifade edilebilir. Prediyabet tanımlamasına giren durumlar şunlardır (34):

- Bozulmuş Açlık Glukozu(BAG): APG düzeyinin 100 mg/dL ile 125 mg/dL arasında olması,
- Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT): 75 g. Glukozlu OGTT testinde 2. Saat PG düzeyinin 140-199 mg/dl olması,
- Yüksek Risk Grubu (YRG): HbA1c'nin %5,7-6,4 (39-46 mmol/mol) olması.

Tablo 3. Diyabet ve Prediyabet Tanı Kriterleri (35)

	APG	OGTT 2-st PG	Rastgele PG	HbA1c
Normal	<100 mg/dL	<140 mg/dL		≤ %5,6 (≤38 mmol/mol)
Prediyabet İzole BAG İzole BGT KGTB YRG	100-125 mg/dL <100 mg/dL 100-125 mg/dL	<140 mg/dL 140-199 mg/dL 140-199 mg/dL		%5,7-6,4 (39-46 mmol/mol)
Diyabet	≥126 mg/dL	≥200 mg/dL	Diyabet Semptomları (+) ≥200 mg/dL	≥%6,5 (≥48 mmol/mol)

*APG: Açlık plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, BAG: Bozulmuş açlık glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı. KGTB: Kombine glukoz tolerans bozukluğu, YRG: Yüksek risk grubu

2.2.6. Prediyabet

Prediyabet, glisemik parametrelerin diyabet tanısı için gereken eşik değerlerin altında, normal değerlerin ise üstünde olması durumunu tanımlar ve diyabet gelişmesi

için yüksek riskli kabul edilir (Prediyabet tanısı tablo 3'de gösterilmiştir.) (36). Prediyabetin diyabete yıllık dönüşüm oranı %5-%10 arasında değişen bir riske sahiptir. Ayrıca prediyabet ile erken nefropati, küçük fiber nöropati, erken retinopati ve makrovasküler komplikasyon riski gibi diyabet komplikasyonları arasındaki ilişki çeşitli araştırmalarla ortaya konulmuştur (37).

Prediyabet diabetes mellitus'un öncüsü olduğu için patofizyoloji birbiriyle ilişkilidir. Kan dolaşımında glukozun bulunması, pankreatik beta hücrelerinin yanı sıra vücudun perifer dokuları tarafından insülinin üretilmesine ve salınmasına neden olacaktır. Bu metabolik problemde, bozulmuş glukoz toleransı ile ilgili sorun, pankreas tarafından insülin üretimindeki kusurlar veya insülinin etkilerine karşı bozulmuş tolerans nedeniyle vücudunuzun hiperglisemik bir duruma girmesine neden olur. Prediyabetteki bu süreç diyabet oluşmamış olmasıyla birlikte, yüksek glukoz durumu tehlikelidir ve önleyici önlemler hemen alınmalıdır (38).

Prediyabetin tedavisi, diyabete ilerlemenin önlenmesinin yanı sıra prediyabetin potansiyel sonuçlarının da önlenmesini içerir. Prediyabet tedavisi yaşam tarzı değişikliğini ve farmokoterapiyi içerir. Yaşam tarzı değişikliği egzersiz ve diyet ile obezitenin önlenmesini hedefleyerek prediyabetin ve diyabetin değiştirilebilir risk faktörlerini değiştirmektir (37). Risk azaltımının en büyük belirleyicisi kilo kaybıdır ve kiloda her 1 kg düşüş gelecekte diyabet gelişme riskini %16 oranında azalttığı gösterilmiştir (39). Farmakolojik tedavi olarak metformin, thiazolidinedionlar, alfa glukozidaz inhibitörleri (akarboz), GLP-1 agonistleri (liraglutid ve eksenatid) prediyabet üzerine olumlu etkileri gösterilmiş ilaçlardır (40).

2.2.7. Tip 2 Diabetes Mellitus

Daha önce "insüline bağımlı olmayan diyabet" veya "yetişkin başlangıçlı diyabet" olarak adlandırılan tip 2 diyabet, diyabetin en yaygın formudur ve tüm diyabetlilerin %90-95'ini oluşturur (41). Tip 2 diyabet genellikle erişkin yaşta gözükmesine rağmen son yıllarda kötü diyet ve fiziksel inaktiviteden dolayı artan obezite sıklığı nedeniyle çocuk ve adolesan yaşlarında da sıklığı artmaktadır. Tip 2 diyabetin nedenleri tam olarak anlaşılamamıştır ancak obezite, artan yaş, etnik köken ve aile öyküsü ile güçlü bir ilişkisi vardır (42).

2.2.7.1. Tip 2 DM'un Fiziopatolojisi

Tip 2 diyabet, yaşlanma, genetik faktörlerle ilişkili bozulmuş insülin sekresyonu ve insülin direnciyle birlikte obezite, aşırı yemek yeme, fiziksel inaktivite ve stres gibi yaşamsal faktörlerin kombinasyonu sonucu oluşur (43). Tip 2 diyabet gelişimine neden olan temel bozukluk, bozulmuş insülin salınımı ve yağ, kas, karaciğer gibi periferik dokulardaki insülin direncidir. İnsülin direnci varlığında başta β hücreleri insülin üretimini arttırarak normal glukoz toleransını korumaya çalışır. Ancak bir süre sonra β hücre fonksiyonunda ve β hücre kitlesinde kademeli azalma nedeniyle insülin sekresyonunda azalma meydana gelir. Bu durum kronik hiperglisemiye neden olur. Kronik hipergliseminin gelişmesi, beta-hücre fonksiyonunu ve insülin sekresyonunu daha da bozar. Buna ek olarak, hem karaciğer üzerindeki bozulmuş insülin etkisine, hem de aşırı glukagon salgısına ve artmış inkretin etkiye bağlı olarak artmış hepatik glukoz üretimi, tip 2 diyabet patofizyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır (44,45).

2.2.7.2. Tip 2 DM İçin Risk Faktörleri

40 yaş üzerinde olup aşağıdaki risk faktörlerinden bir ya da birkaçı bulunan kişiler diyabet açısından risklidir (34).

- Ailede diyabet hikayesi
- Yüksek riskli etnik grup mensubu
- Prediyabet
- Hipertansiyon
- HDL kolesterol <35 mg/dL ve trigliserid 250 mg/dL
- Kardiyovasküler hastalık
- Fazla kilolu veya obez
- Polikistik over sendromu (PCOS)
- Gestasyonel diyabethikayesi
- 4 kilonun üzerinde bebek doğurma öyküsü
- İnsülin direnci ile ilişkili durumlar (akantozis nigrikans, non-alkolik steatohepatit)
- Şizofreni
- Bazı atipik antipsikotik ve antidepresan ilaçların kullanımı
- Fiziksel inaktivite

- Solid organ (özellikle böbrek) transplantasyonu yapılmış olan kişiler

2.2.7.3. Tip 2 Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları

Diyabetik komplikasyonlar birçok organı etkileyebilir ve diyabetle ilişkili mortalite ve morbiditenin de çoğundan sorumludur. Görme kaybı, böbrek yetmezliği ve non travmatik alt ekstremitte amputasyonunun en önemli nedenidir. Tip 2 diyabetle ilişkili komplikasyonlar genellikle hipergliseminin 20 yılına kadar gözükmez. Çünkü tip 2 DM asemptomatik hiperglisemik uzun bir döneme sahiptir ve birçok kişide tanı anında komplikasyon gelişmiştir (46). Tip 2 DM'nin komplikasyonları iki ana grupta incelenmektedir (34).

1- Diyabetin Akut Komplikasyonları:

- A. Diyabetik Ketoasidoz
- B. Hiperglisemik Hiperozmolar Koma
- C. Laktik Asidoz
- D. Hipoglisemi

2- Kronik (dejeneratif) komplikasyonlar:

- A. Mikrovasküler komplikasyonlar: retinopati, nefropati, nöropati (periferik ve otonomik)
- B. Makrovasküler komplikasyonlar: Aterosklerotik kalp hastalıkları, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalıklar
- C. Diğer komplikasyonlar: Cilt, diyabetik ayak, eklem, kemik, beyni ilgilendiren sorunlar (demans, Alzheimer), psikolojik sorunlar, seksüel sorunlar, vs.

2.2.8. Kronik Komplikasyonlar ve Komplikasyonlara Yaklaşım

Diyabetin komplikasyonlarına neden olan en önemli faktör kronik hiperglisemi olduğu bilinmesine rağmen çeşitli hücre ve organlar bozukluklarına hangi mekanizmalarla neden olduğu tam olarak bilinmemektedir (46).

2.2.8.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar

2.2.8.1.1. Nefropati

Diyabet, kronik böbrek yetersizliğinin ve son dönem böbrek yetmezliğinin en sık nedenidir (47). Diyabetik nefropati, diğer böbrek hastalıklarının yokluğunda artmış idrar albümin atılımı ile karakterizedir. Nefropatinin en erken klinik bulgusu idrarda düşük ancak anormal seviyelerde albumin (> 30 mg / gün) varlığıdır. Bu, mikroalbuminüri veya başlangıç nefropati olarak bilinir. > 300 mg / gün olan idrar albumin atılımı ise makroalbuminüri olarak bilinir ve glomerüler filtrasyon hızında düşüş ve hipertansiyon ile ilişkilidir (48).

Hiperglisemi glomerulde üç önemli histolojik değişikliğe neden olduğu düşünülmektedir: 1) mesangial genişleme, 2) glomerüler bazal membranın kalınlaşması ve 3) glomerüler skleroz. Diyabetik nefropatinin patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte hipergliseminin yaptığı histolojik değişiklikler ve sitokinlerin aktivasyonu sonucu hiperfiltrasyona ve böbrek hasarına neden olduğu düşünülmektedir. Genellikle nefropatinin ilk bulgusu mikroalbuminüridir. Böbrek hasarı hiperlipidemi, arteriyoskleroz, hipertansiyon ve obezite gibi risk faktörlerinin katkısıyla böbrek hasarı artar. Ayrıca santral obezite, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin ve sempatik sinir sisteminin hiperaktivasyonu yoluyla hipertansiyona neden olur (48, 49).

Diyabetik nefropatinin önlenmesi ve tedavisinde glisemik kontrol ve hipertansiyonun normal sınırlarda tutulması hayati öneme sahiptir. Ayrıca ACE-İ (Angiotensin Converting Enzyme İnhibitörü) veya ARB (Angiotensin Reseptör Blokörü) kullanılması albuminüri düzeyinin artmasını önler, böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatır ve son dönem böbrek yetmezliği riskini azaltır (50).

2.2.8.1.2. Retinopati

Gelişmiş ülkelerde diyabetik retinopati (DR) diabetes mellitusun en sık görülen mikrovasküler komplikasyonudur ve çalışma yaşındaki nüfustaki körlüğün en sık nedenidir. Diabetes mellituslu hastalarda görme kaybının başlıca nedenleri diyabetik maküla ödemi ve proliferatif diyabetik retinopatidir. DR'nin patogenezinde birçok mekanizma rol oynamaktadır. Ancak DR öncelikle kronik hipergliseminin neden olduğu vasküler değişiklikler, retina hasarı ve iskemiden kaynaklanmaktadır (51).

Kötü glisemik kontrol, diyabet süresi, puberte, gebelik, hipertansiyon, nefropati, dislipidemi ve anemi retinopatinin gelişmesini kolaylaştıran risk faktörleridir (52).

DR tedavisinin en önemli noktası hastalığın gelişmesinin önlenmesidir. Diyabetli tüm hastalara yılda bir göz muayenesi yapılmalıdır. Ayrıca glisemik kontrol, hipertansiyonun ve dislipideminin önlenmesi önemlidir. Gereğinde lazer fotokoagülasyon, vitrektomi ve antivasküler büyüme faktörü (anti-VEGF) ile diğer farmakolojik tedaviler uygulanabilir (28,53).

2.2.8.1.3. Nöropati

Diyabetik nöropati diyabetik popülasyonun neredeyse yarısını etkileyen periferik ve otonom sinirleri tutan mikrovasküler bir komplikasyondur. Diyabetik nöropatinin gelişme riski hem hiperglisemi süresiyle hem de hiperglisemi düzeyiyle doğru orantılıdır. Buna ek olarak genetik faktörler, yaş, hastalık süresi, sigara kullanımı, hipertansiyon, yüksek trigliserid düzeyi, obezite, alkol tüketimi diğer risk faktörleridir (54, 55).

Diyabetik nöropatinin sınıflandırılması (28):

A-Periferik Polinöropati

1. Distal polinöropati: En sık görülen tablodur. El ve ayaklarda distalden proksimale 'eldiven-çorap' tarzı tutulum tipiktir.

2. Fokal nöropatiler: Kranial mononöropatiler: Kafa çiftlerinden 3., 4., 6. veya 7. sinirler tutulabilir. En sık görüleni, 3. sinir felcidir. Ayrıca radikülopati ve pleksopatiye neden olabilir.

B- Otonom Nöropati

Ortostatik hipotansiyon, kardiyak denervasyon sendromu (Disritmiler, sessiz (ağrısız) miyokard infarktüsü), gastrointestinal nöropati (gastroparezi, konstipasyon (kolon atonisi), gece diyareleri, kolesistit, safra çamuru), Genitoüriner nöropati (erektile disfonksiyon, infertilite, mesane disfonksiyonu (nörojen mesaneye bağlı inkontinens, infeksiyon)).

Sıkı glisemi kontrolü diyabetik periferik nöropati ve kardiyak otonom nöropati gelişmesini önlemek için en önemli stratejidir. Amitriptilin, nortriptilin, imipramin,

gabapentin, karbamazepin, pregabalin, duloksetin, alfa-lipoik asit semptomatik diyabetik nöropati tedavisinde kullanılabilen ilaçlardır (56).

2.2.8.2. Makrovasküler Komplikasyonlar

2.2.8.2.1. Kardiyovasküler komplikasyonlar

Kardiyovasküler hastalık (KVH) diyabetik hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Diyabetli hastalarda KAH ve serebrovasküler hastalık riski non-diyabetiklere göre 2-4 kat, kalp yetmezliği riski 2-8 kat daha yüksektir (57).

Aşağıdaki özelliklere sahip diyabetli hastalar KAH açısından yüksek riskli kabul edilmelidir (28):

- Yaşı ≥ 45 olan erkek ve yaşı ≥ 50 olan kadın diyabetliler
- Ayrıca, 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 faktörleri bulunması (ailevi erken koroner olay veya birinci derece akrabalarda serebrovasküler olay)
- Tek bir risk faktörünün aşırı derecede olması (örneğin LDL-kolesterol > 200 mg/dl veya KB > 180 mmHg)
- Diyabet süresi uzun (> 15 yıl) olan 40 yaş üzeri diyabetliler

Diyabetli hastalarda KVH taraması 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 kardiyoloji uzmanına sevk edilmelidir (28).

2.2.8.2.2. Periferik Arter Hastalığı

Periferik arter hastalığı (PAH), alt ekstremitelerin tıkaçıcı aterosklerotik hastalığı olarak tanımlanır. PAH, alt ekstremitte amputasyonu riskinde artış ile

ilişkilidir ve aynı zamanda kardiyovasküler, serebrovasküler ve renovasküler yataklardaki ateroskleroz için bir belirteçtir. Bu nedenle PAH hastalarında MI, inme ve ölüm riski artar. PAH için en güçlü risk faktörleri sırasıyla 2.72 ve 1.88 oranlarında DM ve sigara içimidir (58).

PAH'ın en yaygın semptomu yürümeyle ortaya çıkıp istirahatle azalan alt eksteremitede ağrı ve intermittant kladikasyodur. Hastalığın ileri safhalarında istirahatte ağrı, doku kaybı, kangren gibi semptom ve bulgular da görülebilir (59).

Tanıda USG, MR anjiyografi ve invaziv anjiyografi kullanılır. PAH tedavisinde risk faktörlerinin düzenlenmesi, egzersiz, uygun ilaç tedavisi ve rehabilitasyona rağmen devam eden semptom varlığında invaziv işlemler düşünülmelidir (60).

2.2.8.2.3. Serebrovasküler Hastalık

KVH'da olduğu gibi diyabetin varlığı intrakranyal ve ekstrakraniyal ateroskleroz riskini artırarak serebrovasküler dolaşımı olumsuz şekilde etkiler. Diabetli kişiler hipertansiyon, dislipidemi, kalp yetmezliği ve atriyal fibrilasyon gibi SVO için risk faktörlerinin insidansında da artışa neden olur. Diabetik hastalarda serebrovasküler hastalık daha sık görülür ve daha çok sekel bırakır. Ayrıca diabetik hastalarda serebrovasküler hastalıktan ötürü ölüm riski belirgin olarak artmaktadır (61,62).

2.3. Endotelin-1

2.3.1. Tarihçesi

1980'lerin başında yapılan araştırmalar, vasküler düz kas tonusunun düzenlenmesinde en önemli faktörlerden biri olarak kabul edilen endotel kaynaklı gevşetici faktör nitrik oksit (NO)' in kimyasal olarak tanımlanmasına yol açtı (63,64). Kısa süre sonra, endotelden NO'in etkisine karşı koymak ve vasküler homeostazı korumak için bir de vazokonstriktör üretildiği belli oldu. 1988 yılında Yanagisawa ve arkadaşları bu vasokonstrüktör maddeyi domuz aortunun endotel hücrelerinden elde etti ve endotelin (şu an endotelin-1 (ET-1) olarak biliniyor) olarak tanımladılar (65). Daha sonra insanlarda endojen endotelin agonistleri grubu içindeki endotelin-2 (ET-2) ve endotelin-3 (ET-3) olmak üzere iki peptid daha tanımlandı (66).

2.3.2. Biyokimyasal Yapısı ve Sentezi

ET-1, hidrofobik C-ucu ve N-ucunda 2 sistein köprüsü olan, endotelin peptid ailesinin ana üyesi olan 21 amino asitlik bir peptiddir (67). ET-1 vasküler endotel ve düz kas hücreleri, solunum yolu epitel hücreleri, makrofajlar, fibroblastlar, kardiyak miyosit, beyin nöronları ve pankreatik adacık hücreleri tarafından üretilmektedir (68).

Her üç endotelin pre-prohormon olarak sentezlenir ve post-translasyonel olarak aktif peptidlere dönüştürülür. ET-1 dönüştürme işlemi proteolitik olarak endopeptidazlar tarafından büyük ET-1'e (proET-1) bölünen 212 amino asit peptidi (preproET-1) ile başlar. 39 amino asitli proET-1, ET-1'in biyolojik aktivitesinin %1'ine sahiptir ve metaloendoproteaz endotelin dönüştürme enzimi (ECE) ile parçalanır ve güçlü biyolojik fonksiyonlara sahip 21 amino asitli protein elde edilir (69,70).

2.3.3. Endotelin-1'in Reseptörleri ve Fizyolojik Fonksiyonları

Endotelin-1, endotelin reseptörü A (ET-A) ve endotelin reseptörü B (ET-B) adı verilen 7 transmembran geçişli G proteinine bağlı reseptörleri aktive eder (71, 72). Vasküler düz kas hücrelerinde ve kardiyomiyositlerde bulunan ET-A reseptörü kasılma yanıtına aracılık ederken; vasküler endotel, epitel, endokrin ve sinir hücrelerinde bulunan ET-B reseptörü genelde vazodilatatörlerin salınmasına ve ET-1'in damar sisteminden hızlı temizlenmesine aracılık eder. Ayrıca ET-B reseptörüne bağlanma Akt yolağını uyarır, bu da eNOS'un fosforilasyonuna ve NO'nun üretilmesine neden olur (71, 72).

İnsanda bu reseptörler damar ağı boyunca yüksek seviyelerde bulunur. ET-A reseptörü kalpte daha yüksek seviyelerde bulunurken, ET-B reseptörü akciğerlerde ve böbrekte daha büyük bir dağılıma sahiptir. Damarlarda endotelin sistemi bazal bir vazokonstriksiyon rolüne sahiptir. Endotelin sistemi kalpte inotropi ve kronotropiyi etkiler ve konjestif kalp yetmezliğinde kardiyak hipertrofi ve yeniden şekillenmeye aracılık eder. Akciğerlerde endotelin sistemi solunum yollarının ve kan damarlarının tonusunu düzenler ve pulmoner hipertansiyon gelişiminde rol alır. Böbrekte su ve sodyum atılımını, asit-baz dengesini kontrol eder ve akut ve kronik böbrek yetmezliği patofizyolojisinde rol alır. Beyinde, endotelin sistemi kardiyorespiratuar merkezleri ve hormon salımını modüle eder (73,74, 75).

2.3.4. Endotelin-1'in Obezite, Diyabetes Mellitus ve Diğer Hastalıklarla İlişkisi

Endotelinin keşfinden beri yapılan bilimsel çalışmalarda esansiyel hipertansiyon, vasküler hastalıklar, pulmoner hipertansiyon, kalp yetmezliği ve renal hastalıklarla ilişkisi ortaya konuldu (70, 74, 75). Bu hastalıkların yanı sıra obezite ve obezite ile ilişkili esansiyel hipertansiyon, insülin rezistansı ve diyabet gibi hastalıklarda da endotelin-1'in rolü olduğuna dair bilimsel yayınlar mevcuttur (76). Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda ET-1 düzeyinin renal albumin atılımıyla ilişkili olduğu saptanmıştır (77).

2.3.4.1. Endotelin-1'in Endotel Disfonksiyonu ve Obeziteye Etkisi

Endotel disfonksiyonu relaksör ve kontraktıl endotel faktörleri arasında dengesizlik olarak tanımlanır (78). Obez ve insülin direnci olan hastalarda, azalmış NO varlığı ile karakterize olan endotel disfonksiyonunun varlığı ilk olarak 1996 yılında Steinberg ve arkadaşları tarafından ortaya konuldu (79). Ancak endotel disfonksiyonuna neden olan tek mekanizma bu değildir. Normal koşullarda vasküler homeostaz, başta nitrik oksit (NO), endotelin-1 (ET-1) ve reaktif oksijen türleri olmak üzere endotel kaynaklı relaksör ve kontraktıl endotel faktörlerinin ters etkisiyle sağlanmaktadır. Metabolik ve kardiyovasküler hastalıklar için yüksek riske sahip olan obezite endotel disfonksiyonuna sahiptir (4). Obez kişilerdeki endotel disfonksiyonu NO'nun biyolojik olarak azalmasının yanı sıra endotel hücreleri tarafından sentezlenen en güçlü vazokonstriktör peptid olan endotelin 1 artışı da merkezi rol oynamaktadır (80,81). Ayrıca ateroskleroz ve oksidatif stres ile ilişkilendirilen obezitede endotel nitrik oksit sentaz (eNOS) endojen inhibitörü olan asimetric dimetil-L-arginin (ADMA) seviyeleri de artmaktadır (78).

2.3.4.2. Endotelin-1'in İnsülin Direnci, Diyabet ve Diyabetik Komplikasyonlarla İlişkisi

Obezite, insülin direnci, metabolik sendrom ve tip 2 diyabetin gelişimi için bir risk faktörüdür. Obez kişilerdeki özellikle perivasküler yağ dokusuna bağlı inflamasyonlu yağ dokusu, NO sinyal yollarını bozarak fazla miktarda reaktif oksijen ürünü salgılar. Vazokonstriktör / proaterojenik peptid endotelin-1'in anormal üretimi

ve aktivitesi de obezite ile ilişkili endotel disfonksiyonuna katkıda bulunur. Obezitenin erken evrelerindeki endotel disfonksiyonu, endotel hücrelerindeki insülin sinyal yollarının bozularak periferik dokuda insülin direnci oluşmasına neden olabilir (77). Bunun dışında ET-1, periferik dokuda insülin duyarlaştırıcı olarak işlev gören adiponektin salınımını da azaltmaktadır (82). Endotelin disfonksiyonu ve insülin direnci, tip 2 DM gelişmeden uzun süre önce ortaya çıkar ve diyabet gelişmesinin patofizyolojisinde rol oynar (77).

Mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar, diabetes mellituslu hastalarda morbidite ve mortalitenin başlıca nedenidir. Endotel disfonksiyonu, diyabetin ilerlemesi sürecindeki morfolojik değişikliklerin gelişmesinden önce meydana gelir. Endotel disfonksiyonuna vazodilatör nitrik oksidin biyoyararlanımının azalmasının yanısıra hiperinsülinemi nedeniyle oluşan endotelin-1'in salınımında artış da katkı sağlar (83). ET-1 artışı, bozulmuş vazokonstriksiyona neden olur. Bozulmuş vazokonstriksiyon ise hiperperfüzyona ve sonrasında mikrovasküler hasara neden olabilir. Ayrıca Artmış ET-1 salınımı, diyabetik vasküler komplikasyonların patofizyolojisinde yer alan pro-aterojenik olaylara katkıda bulunur ve reaktif oksijen ürünlerinin üretimini artırır. Endotel hücreleri tarafından sentezlenen ET-1 nedeniyle oluşmuş endotel hasarı diyabetik kişilerde vasküler iskemi, ateroskleroz, hipertansiyon ve çeşitli makrovasküler hastalıklara yatkınlık oluşturur. Diyabet, damar duvarı sklerozunu indükleyerek mikrosirkülasyonu, büyük arterleri ve bazen büyük ve küçük venleri etkiler. Diyabetik kişinin dolaşımının kan dağıtma yeteneği, özellikle kan akışının artması sırasında olumsuz etkilenir. Çoğu dokuda bu ciddi bir hasar oluşturmaz, ancak retina, böbrek korteksi ve periferik sinirler olmak üzere üç doku genellikle hasarlanmaya duyarlıdır (84).

Normal fizyolojik koşullarda ET-1'in etkisi, ET-A ve ET-B reseptörleri aracılığıyla olur. Vasküler duvarda ET-A reseptörü düz kas hücrelerine yerleşir ve fizyolojik koşullar altında ET-1'in vazokonstriktör etkisinin büyük kısmına aracılık eder. ET-B reseptörü endotel hücrelerine lokalizedir ve NO salımıyla vazodilatasyona aracılık eder. Diyabette ET-1 düzeyinin artışının yanında ET-A ve ET-B reseptörlerinin işlevleri arasındaki denge de bozulmuştur. ET-B reseptörlerinin azalması ve ET-B reseptörlerinin artışı sonucu damar düz kas hücrelerinin fonksiyonu bozulmakta, damarlar büyümekte ve ateroskleroz gelişmektedir (6).

2.3.5. Endotelin Reseptör Agonistleri ve Reseptör Antagonistleri

Bugüne kadar keşfedilmiş selektif ET-A reseptör agonisti bulunmamaktadır. Sarafotoxin S6c ise, en yaygın kullanılan ET-B selektif agonistlerinden biridir (85).

Endotelin reseptör blokerleri ET-1'in ET-A ve/veya ET-B'ye bağlanmasını bloke ederler. Şimdiye kadar üç tane endotelin reseptör blokeri FDA tarafından onaylanmıştır. Bu antagonitlerden bosentan ve macitentan nonselektif reseptör antagonistleri, ambrisentan selektif ET-A reseptör blokeridir (86).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza 20.11.2017 - 20.12.2017 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diyabet ve Genel Dahiliye polikliniklerine başvuran, 28-80 yaş arası, çalışma için onamı alınmış, kooperasyon ve oryantasyonu yeterli olan, son 3 ayda APG, HbA1c, mikroalbümin, insülin ve lipid profili bakılmış non-diyabetik BKİ>30 olan 32 hasta, prediyabet tanılı 34 hasta, Tip 2 diyabet tanılı 68 hasta ve kronik hastalık öyküsü olmayıp, genel dahiliye polikliğine başka nedenlerle başvurmuş 28 hasta dahil edildi. Toplamda 162 kişilik bu hasta grubundan ilave olarak alınan kan örnekleri santrifüj edildi ve elde edilen serumlar İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında -80 derecede dondurularak saklandı. Bu örneklerde uygun kit temin edildikten sonra endotelin-1 düzeyleri çalışıldı. Gebeler, akut infeksiyon, akut vasküler olay, malignite hikayesi olanlar ile kooperasyon ve oryantasyonu yetersiz hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul Komisyonu'nun 19.11.2017 tarihli 1106 numaralı etik kurul onayı ile çalışmaya başlanmış olup, hastaların yaş ve cinsiyet bilgileri, serum APG, HbA1c, insülin, lipid profili ve spot idrarda mikroalbümin düzeyi Hastane Bilgi Yönetim Sisteminden elde edildi. Boy, kilo, bel ve kalça çevresi ile kan basıncı aynı kişi tarafından standardize edilmiş cihazlarla yapılan ölçümlerle belirlendi. Serum endotelin-1 düzeyi alınan kan numunelerinden sandviç immün ölçüm yöntemi ile çalışılmıştır (Biomedica, Wien). Deteksiyon spesifik antikor ve örnekler endoteline spesifik antikor bağlı 96 kuyucuğa pipetlenmiş, endotelin antikora bağlanmış ve deteksiyon antikorlu ile sandviç oluşturulmuştur. Konjugat eklenip yıkama aşamasından sonra substrat eklenmiştir. Oluşan renk ELISA okuyucu ile 450 nm'de fotometrik olarak ölçülmüştür. Nöropatinin varlığı fizik muayene ve eski elektromiyografi (EMG) kayıtları ile retinopatinin varlığı yapılan göz muayenelerinden elde edilen göz dibi bulguları ile nefropatinin varlığı spot idrarda albümin atılımının ölçümü ile KAH'nin varlığı standardize elektrokardiyografi (EKG) bulguları ve hasta hikayesi ile diyabetik ayak varlığı ise fizik muayene ve hasta kayıtlarından saptandı.

3.1. İstatistiksel Analizler

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 mann-whitney u test kullanıldı. Korelasyon analizinde spearman korelasyon analizi kullanıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

Etki düzeyi tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon ile araştırıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Hastalara ait demografik veriler Tablo 3'te verilmiştir. Buna göre yaş ortalamaları $53,1 \pm 10,4$ olan 88 kadın, 74 erkek (K/E: 1,18) toplam 162 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya $n=68$ (%42,0) sayıda komplikasyonlu + komplikasyonsuz diyabetik hasta, $n=32$ (%19,8) sayıda non diyabetik BKİ>30 obez hasta, $n=34$ (%21,0) sayıda prediyabetik hasta, $n=28$ (%17,3) sayıda kronik hastalık öyküsü olmayan BKİ<30 olan kişi dahil edildi. Çalışmaya katılan diyabetik hastaların ortalama diyabet yaşı $10,8 \pm 8,6$ yıldır. Hastalarda görülen en sık komorbid hastalık %44,8 ($n=134$) ile hipertansiyon, en sık görülen diyabet komplikasyonu ise %33,8 ($n=68$) ile nöropati idi. Hastaların ortalama açlık kan şekeri $125,9 \pm 49,9$ mg/dL, ortalama HbA1c değeri $6,9 \pm 1,6$, ortalama Endotelin-1 düzeyi ise $0,6 \pm 1,0$ fmol/m olarak saptandı. Hastaların demografik verileri ve medikal özellikleri Tablo 4, Tablo 5 ve Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 4. Hastaların demografik verileri ve medikal özellikleri

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s./n-%
Yaş	28,0 - 80,0	53,0	$53,1 \pm 10,4$
Cinsiyet	Kadın		88 54,3%
	Erkek		74 45,7%
Boy (cm)	145,0 - 188,0	165,0	$164,9 \pm 8,5$
Kilo (kg)	50,0 - 180,0	81,5	$83,4 \pm 18,7$
BKİ (kg/m^2)	18,6 - 52,6	29,9	$30,6 \pm 5,7$
Bel Çevresi (cm)	68,0 - 148,0	115,0	$112,7 \pm 14,7$
Kalça Çevresi (cm)	84,0 - 140,0	115,0	$113,5 \pm 12,2$
DM Süresi (Yıl)	0,5 - 35,0	8,0	$10,8 \pm 8,6$
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	90,0 - 180,0	120,0	$122,6 \pm 13,5$
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	10,0 - 100,0	80,0	$75,6 \pm 9,6$

Tablo 5. Hastaların demografik verileri ve medikal özellikleri

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s.
APG (mg/dl)	70,0 - 341,0	112,0	125,9 ± 49,9
ÜRE (mg/dl)	11,0 - 106,0	30,0	31,8 ± 13,0
Kreatinin (mg/dl)	0,4 - 1,9	0,8	0,8 ± 0,2
LDL (mg/dl)	40,0 - 249,0	126,0	127,7 ± 38,0
HDL (mg/dl)	27,0 - 87,0	45,0	46,7 ± 11,6
Trigliserid (mg/dl)	31,0 - 849,0	133,5	166,6 ± 119,4
İnsülin µIU/mL	1,6 - 285,1	10,5	17,1 ± 28,1
HbA1C (%)	4,7 - 13,8	6,2	6,9 ± 1,6
Mikroalbumin/Kreatinin	0,2 - 841,0	11,3	57,9 ± 143,7
Endotelin-1 (fmol/ml)	0,0 - 5,3	0,4	0,6 ± 1,0

Tablo 6. Hastaların demografik verileri ve medikal özellikleri

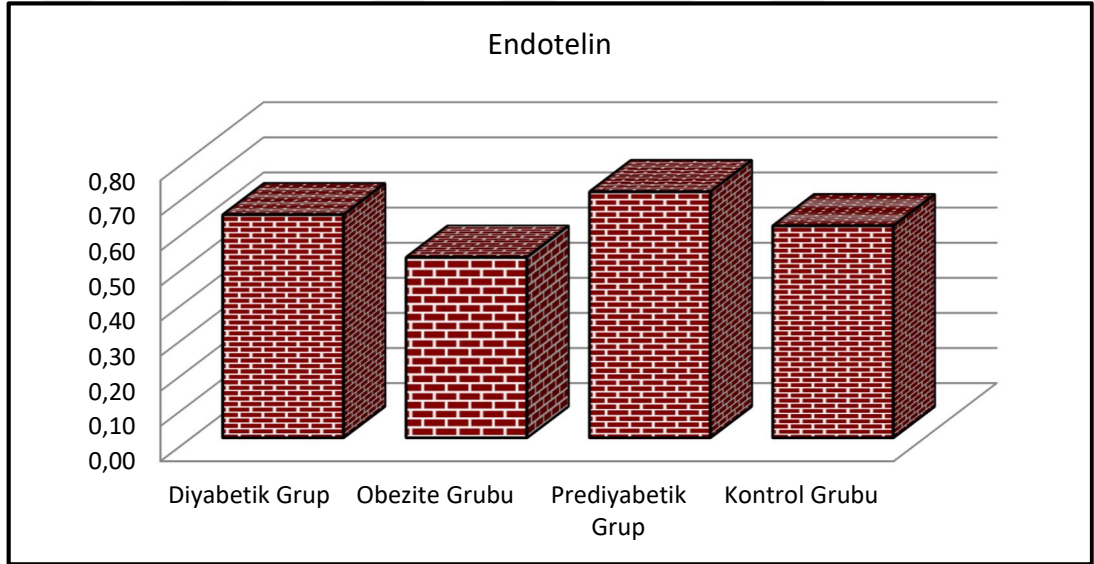
	n	%
Diyabetik Grup	68	42,0%
Obezite Grubu	32	19,8%
Prediyabetik Grup	34	21,0%
Kontrol Grubu	28	17,3%
Retinopati (-)	50	73,5%
Retinopati (+)	18	26,5%
Nöropati (-)	45	66,2%
Nöropati (+)	23	33,8%
EKG' de İskemi bulgusu (-)	121	90,3%
EKG' de İskemi bulgusu (+)	13	9,7%
HT (-)	74	55,2%
HT (+)	60	44,8%
KAH (-)	117	87,3%
KAH (+)	17	12,7%
SVO (-)	132	98,5%
SVO (+)	2	1,5%
Nefropati (-)	49	72,1%
Nefropati (+)	19	27,9%
Diyabetik Ayak (-)	67	98,5%
Diyabetik Ayak (+)	1	1,5%

Diyabetik grup, obezite grubu, prediyabetik grup ve kontrol grubunda serum endotelin-1 düzeyi anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 7).

Tablo 7. Diyabetik grup, obezite grubu, prediyabetik grup ve kontrol grubunda endotelin-1 düzeyleri arasındaki ilişki

	Endotelin-1 (fmol/ml)			p
	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s./n-%	
Diyabetik Grup	0,04 - 5,25	0,36	0,64 ± 1,04	0,781 ^K
Obezite Grubu	0,01 - 3,01	0,36	0,51 ± 0,56	
Prediyabetik Grup	0,12 - 5,25	0,38	0,70 ± 1,12	
Kontrol Grubu	0,16 - 5,25	0,34	0,60 ± 0,97	

^K Kruskal-wallis



Şekil 1: Diyabetik grup, obezite grubu, prediyabetik grup ve kontrol grubunda serum ET-1 düzeyleri arasındaki ilişki

Tüm popülasyon BKİ'ne göre gruplandırıldığında normal (BKİ<25), fazla kilolu (BKİ:25-29.9), 1. derece obez (BKİ:30-34.9), 2. derece obez (BKİ:35-39.9) ve 3. derece obez (BKİ>40) grupları arasında serum endotelin-1 düzeyi anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 8).

Tablo 8. BKİ'ye göre normal, fazla kilolu, 1. derece obez, 2. derece obez ve 3. derece obez grupları ile serum ET-1 düzeyi arasındaki ilişki

	Endotelin-1 (fmol/ml)			p	
	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s.		
BKİ (kg/m ²)	<25	0,15 - 5,25	0,36	0,59 ± 0,97	0,266 ^κ
	25-29.9	0,12 - 5,25	0,35	0,63 ± 0,97	
	30-34.9	0,04 - 5,25	0,41	0,73 ± 1,15	
	35-39.9	0,01 - 1,07	0,34	0,34 ± 0,22	
	40>	0,05 - 3,01	0,31	0,75 ± 0,96	

^κ Kruskal-wallis

Serum ET-1 düzeyi ile yaş, kilo, BKİ değeri, bel çevresi, kalça çevresi, DM süresi, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı arasında anlamlı ($p < 0.05$) korelasyon yoktu. Serum ET-1 düzeyi ile boy arasında anlamlı ($p < 0.05$) pozitif korelasyon mevcuttu. (Tablo 9)

Tablo 9. Serum Endotelin-1 düzeyi ile hastaların demografik özellikleri arasındaki ilişki

		Yaş	Boy	Kilo	BKİ	Bel Çevresi
Endotelin-1 (fmol/ml)	r	0,117	0,294	0,125	-0,021	0,082
	p	0,138	0,000	0,113	0,793	0,301
		Kalça Çevresi	DM Süresi (Yıl)	Sistolik Kan Basıncı	Diastolik Kan Basıncı	
Endotelin-1 (fmol/ml)	r	0,043	0,098	-0,029	0,058	
	p	0,590	0,425	0,736	0,509	

Spearman Korelasyon

Serum ET-1 düzeyi ile APG, üre, LDL, HDL, Trigliserit, insülin, HbA1c, mikroalbumin/kreatinin değeri arasında anlamlı ($p < 0.05$) korelasyon yoktu. Serum ET-1 düzeyi ile kreatinin arasında anlamlı ($p < 0.05$) pozitif korelasyon mevcuttu (Tablo 10).

Erklerde serum ET-1 düzeyi kadınlardan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 11).

Tablo 10. Serum ET-1 düzeyi ile hastaların lipid düzeyleri, böbrek fonksiyon testleri ve diyabet regülasyon derecesi arasındaki ilişki

		İnsülin	HBA1C	APG	ÜRE	Kreatin
Endotelin-1	r	0,089	-0,010	0,038	0,108	0,205
	p	0,309	0,905	0,627	0,170	0,009
		LDL	HDL	Trigliserit	Mikroalbimin/Kreatinin	
Endotelin-1	r	-0,048	-0,059	0,015	0,026	
	p	0,544	0,453	0,854	0,831	

Speraman korelasyon

Tablo 11. Serum ET-1 düzeyi ile hastaların cinsiyeti arasındaki ilişki

		Endotelin-1			P
		Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s.	
Cinsiyet	Kadın	0,01 - 5,25	0,34	0,50 ± 0,74	0,023 ^m
	Erkek	0,04 - 5,25	0,39	0,76 ± 1,16	

^mMann-whitney u test

Retinopati olan ve olmayan grupta serum ET-1 düzeyi anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Nöropati olan ve olmayan grupta serum ET-1 düzeyi anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. EKG de iskemi bulgusu olan ve olmayan grupta serum ET-1 düzeyi anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. HT olan ve olmayan grupta serum ET-1 düzeyi anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. KAH olan ve olmayan grupta serum ET-1 düzeyi anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. SVO olan ve olmayan grupta serum ET-1 düzeyi anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 12). Nefropati olan ve olmayan grupta serum ET-1 düzeyi anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 13).

Tablo 12. Serum ET-1 düzeyi ile hipertansiyon ve diyabetik komplikasyonlar arasındaki ilişki

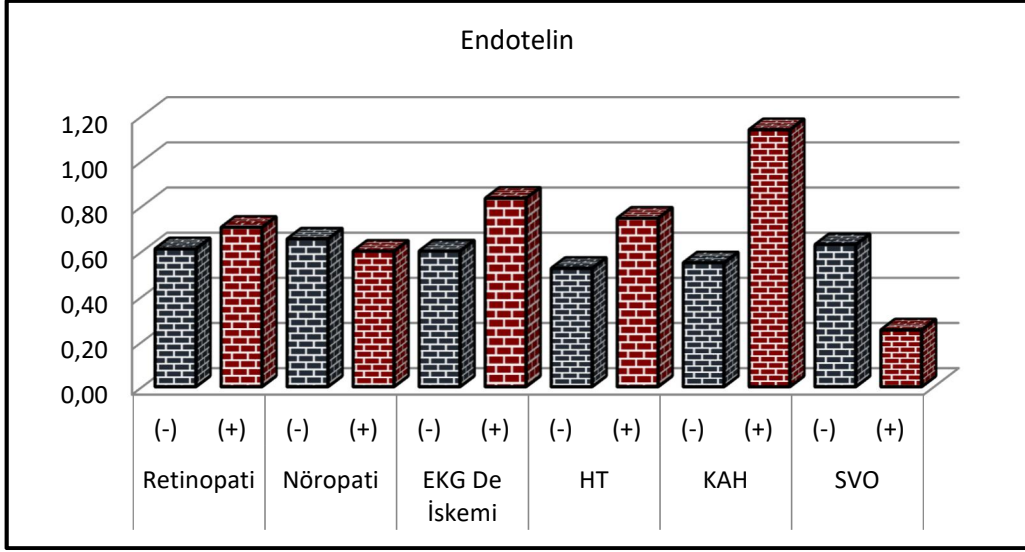
		Endotelin-1			P
		Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s.	
Retinopati	(-)	0,04 - 5,25	0,35	0,61 ± 1,01	0,31 ^m
	(+)	0,16 - 5,25	0,38	0,71 ± 1,16	
Nöropati	(-)	0,04 - 5,25	0,39	0,65 ± 1,05	0,49 ^m
	(+)	0,13 - 5,25	0,35	0,60 ± 1,05	
EKG de İskemi bulgusu	(-)	0,01 - 5,25	0,36	0,60 ± 0,92	0,45 ^m
	(+)	0,15 - 5,25	0,42	0,83 ± 1,37	
HT	(-)	0,04 - 5,25	0,36	0,52 ± 0,70	0,33 ^m
	(+)	0,01 - 5,25	0,37	0,75 ± 1,21	
KAH	(-)	0,01 - 5,25	0,36	0,55 ± 0,82	0,08 ^m
	(+)	0,15 - 5,25	0,45	1,14 ± 1,61	
SVO	(-)	0,01 - 5,25	0,37	0,63 ± 0,97	0,29 ^m
	(+)	0,15 - 0,35	0,25	0,25 ± 0,14	

^mMann-whitney u test

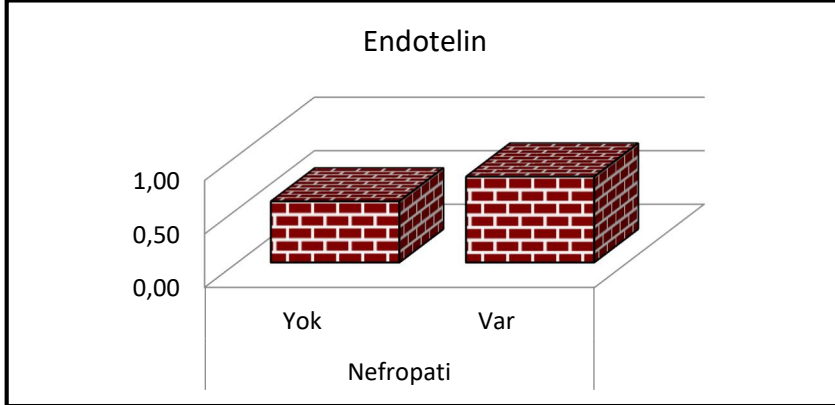
Tablo 13. Serum ET-1 düzeyi ile nefropati arasındaki ilişki

		Endotelin-1			P
		Min-Mak	Medya n	Ort.± s.s.	
Nefropati	Yok	0,04 - 5,25	0,35	0,57 ± 1,00	0,174 ^m
	Var	0,15 - 5,25	0,42	0,80 ± 1,16	

^mMann-whitney u test



Şekil 2: Serum ET-1 düzeyi ile hipertansiyon ve diyabetik komplikasyonlar arasındaki ilişki



Şekil 3: Serum ET-1 düzeyi ile nefropati arasındaki ilişki

5. TARTIŞMA

Obezite ve tip 2 DM prevalansı son 25 yıl içinde dramatik olarak artış göstermiştir. Obezite, tip 2 DM ve bu iki hastalığın neden olduğu komplikasyonlar, hastaların hayat kalitesini ileri derecede etkilemesinin yanında ülke ekonomisine de ciddi yük getirmektedir. Bu noktada obezitenin önlenmesinin yanı sıra obez kişilerde diyabet gelişmesine ve diyabetik komplikasyonlara neden olan fizyopatolojik mekanizmaların aydınlatılması da önemlidir.

Tüm dünyada ve ülkemizde sıklığı giderek artan obezite ve diyabetin tanı ve takibinde kullanılabilecek ve bu hastalıkların komplikasyonlarını öngörecektir moleküller araştırılmaktadır. Ayrıca diyabetin önlenmesinde, tedavisinde ve diyabete bağlı komplikasyonları azaltmada kullanılmak üzere birçok yeni ajan araştırılmaktadır. Endotelin-1'in de obezite, diyabet, diyabetik komplikasyonlarla ilişkili olduğuna dair literatürde çeşitli yayınlar mevcuttur (4,5). Ayrıca diyabetik komplikasyonların tedavisinde ET-1 reseptör antagonistlerinin kullanılabileceğine ilişkin deneysel ve klinik çalışmaların devam etmekte ve sonuçları umut vadetmektedir (6). Biz de bu çalışmamızda serum endotelin-1 düzeyinin obezite, prediyabet, diyabet ve diyabetik komplikasyonlarla, hastaların çeşitli demografik ve biyokimyasal parametreleri ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızdaki başlıca bulgular:

1. Diyabetik grup, obezite grubu, prediyabetik grup ve kontrol grubunda serum endotelin-1 düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadığı,
2. Tüm popülasyon BKİ'ne göre gruplandırıldığında normal (BKİ<25), fazla kilolu (BKİ:25-29.9), 1. derece obez (BKİ:30-34.9), 2. derece obez (BKİ:35-39.9) ve 3. derece obez (BKİ>40) grupları arasında serum endotelin-1 düzeyi anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermediği,
3. Serum Endotelin-1 düzeyi ile yaş, kilo, BKİ, bel çevresi, kalça çevresi, DM süresi, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı arasında anlamlı korelasyon bulunmadığı
4. Serum Endotelin-1 düzeyi ile APG, üre, LDL, HDL, Trigliserit, insülin, HbA1c, mikroalbumin/kreatinin değeri arasında anlamlı korelasyon

bulunmadığı, serum endotelin-1 düzeyi ile kreatinin arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu,

5. Diyabetik hasta grubunda endotelin-1 düzeyi ile retinopati, nöropati, nefropati arasında anlamlı korelasyon, tüm hasta popülasyonunda endotelin-1 düzeyi ile HT ve KAH arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadığıydı.

Obezite ile ET-1 arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için Ferri ve arkadaşlarının 18 obez metabolik sendromlu erkek hasta ve 12 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu ile yaptıkları bir çalışmada endotelin-1'in plazma konsantrasyonları ölçülmüş ve obez grupta ET-1 seviyesinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (87). Benzer amaçla yapılan başka bir çalışmada A. P. Yu ve arkadaşlarının metabolik sendromlu 75 kişilik ve metabolik sendromu olmayan 74 kişilik iki gruptan oluşan hasta popülasyonunda ET-1 seviyeleri ölçülmüş ve ET-1 seviyesi Metabolik sendromlu, hipertansiyonu olan ve santral obezitesi olan kişilerde daha yüksek saptanmıştır (88). Maeda ve arkadaşları tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise 7 erkek obez bireyde 3 aylık diyet + yaşam değişikliği ile kilo vermesi sonucu yüzdesel olarak kilo azalması ile yüzdesel olarak plazma ET-1 konsantrasyonunun azalması arasında doğrusal bir ilişki tespit edilmiş ve düşük kalorili diyetle kilo vermenin obez bireylerde plazma ET-1 konsantrasyonunu düşürdüğünü ve bu azalmanın obeziteye bağlı endotel disfonksiyonunun iyileşmesine katkıda bulunabileceği düşünülmüştür (89). Bizim çalışmamızda ise obezite grubunun ET-1 düzeyi kontrol grubuna göre yüksek saptanmamıştır. Tüm popülasyon BKİ'ne göre gruplandırıldığında ise ET-1 düzeyleri sırasıyla normal grupta $0,59 \pm 0,97$, fazla kilolu grupta $0,63 \pm 0,97$, 1. derece obez grubunda $0,73 \pm 1,15$, 2. derece obez grubunda $0,34 \pm 0,22$ ve 3. derece obez grubunda $0,75 \pm 0,96$ saptanmıştır. 2. derece obez grubu dışındaki gruplarda ET-1 düzeyi BKİ normal olan gruba göre yüksek çıksa da gruplar arasında serum endotelin-1 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

ET-1 ile insülin direnci ve diyabet arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amacıyla yapılan bir çalışmada insülinin hem in vitro hem de in vivo ET-1 sekresyonunu uyardığı ortaya konulmuştur (90). Wilkes ve arkadaşlarının ratlar üzerinde yaptığı bir çalışmada ise in vivo kronik ET-1 uygulamasının iskelet kası glukoz taşınımının

azalmasına, insülin sinyal yollarının bozulmasına ve yükselmiş ET-1 düzeylerinin bazı patofizyolojik durumlarda insülin direncine neden olabileceği sonucuna varmışlardır (91). Ottosson-Seeberger ve arkadaşları tarafından periferik insülin duyarlılığı ve insülin ile endotelin-1 arasındaki vazoaktif etkileşimleri araştırmak amacıyla yapılan başka bir çalışmada ise altı sağlıklı denek, iki ayrı vesileyle öglisemik hiperinsülinemik kelepçe tekniği ile birlikte endotelin-1 infüzyonu veya %0,9 sodyum klorür solüsyonu verilmiştir. Eksojen endotelin-1 infüzyonu yapılan grupta, tüm vücutta glukoz alımında 31 ± 7 'lik bir azalma ve bacak kasında glukoz alımında ise 26 ± 11 azalma olduğu ve eksojen olarak verilen ET-1'in insülin duyarlılığını azalttığı tespit edilmiştir. Böylece eksojen ET-1'in iskelet kasındaki kan akışını azaltmaksızın iskelet kasında insüline bağlı glukoz alımını azaltarak sağlıklı insanlarda insülin direnci indüklediği saptanmıştır (92).

Takahashi ve arkadaşlarının 100 diyabetli hasta ve 19 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubuyla yaptıkları bir çalışmada ise ET-1'in plazma konsantrasyonları ölçülmüş ve sağlıklı bireylere göre diyabetli hastalarda endotelin düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır (93). Takeda ve arkadaşları tarafından yapılan diğer bir çalışmada streptozosin ile diyabetik hale getirilmiş ratlarla diyabetik olmayan ratların mezenterik arterlerinden salınan endotelin-1 düzeyleri ölçülmüş ve diyabetik hale getirilen ratlarda kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır (94). Yapılan bu çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde serum ET-1 düzeyi ile obezite, insülin direnci ve diyabet gelişimi arasında bir ilişki olduğu görülmektedir. Ancak bizim çalışmamızda literatürün aksine obezite grubu, prediyabetik grup ve diyabetik gruptaki hastaların ET-1 düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olmadığı bulunmuştur. Bununla birlikte daha büyük hasta sayısı ile yapılacak bir çalışmada anlamlı bir ilişkinin saptanması söz konusu olabilir.

Diyabet hiperglisemi yapmanın dışında birçok makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyona da neden olur (46). ET-1 diyabetik komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi saptamak için Kanno ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 11 vasküler komplikasyonlu ve 14 vasküler komplikasyonu olmayan iki hasta grubunda ölçülen ET-1 düzeylerinin anlamlı bir fark oluşturmadığı ortaya konulmuştur. Diyabetik birçok hastada vasküler komplikasyon olsun veya olmasın endotelin-1 seviyelerinin artabileceği öne sürülmüştür (95). Aynı amaçla Schneider ve

arkadaşlarının yaptığı tip 1 diyabetli 103 hasta, tip 2 diyabetli 124 hasta, diabetes mellitusu olmayan 35 hipertansif hasta ve 99 kişilik kontrol grubundan oluşan bir çalışmada ET-1'in plazma konsantrasyonları ölçülmüş ve diyabet veya hipertansiyonu olan hastalarda ET-1 düzeyleri yüksek saptanmış ancak ET-1 seviyeleri ile diyabetik vasküler komplikasyonlar arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (96). Ancak Vicente ve arkadaşlarının %52 'sinde mikrovasküler komplikasyon olan 21 diyabetik hasta ve 34 kişilik kontrol grubu ile yaptıkları bir çalışmada diyabetik gruptaki mikrovasküler komplikasyon olan hastaların ET-1 düzeyinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (97). Bizim çalışmamızda da diyabetik makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunmamıştır.

Diğer bir çalışmada Letizia ve arkadaşları diyabetik retinopati bir hasta grubu, diyabetik komplikasyonları olmayan bir hasta grubu ve sağlıklı bireylerden oluşan bir hasta grubunun ET-1 düzeyleri karşılaştırılmış ve diyabetik retinopatiye sahip olan grupta diğer gruplara göre ET-1 seviyesi daha yüksek saptanmıştır (98). Benzer bir çalışmada Kawamura ve arkadaşları diyabetik retinopati hastaların ET-1 düzeyinin, retinopatisi olmayan ve sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Plazma ET-1'in diyabetik mikrovasküler hastalıkla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (99). Bizim çalışmamızda ise diyabetik retinopati olan ve olmayan hastaların serum ET-1 düzeyi sırasıyla 0.71 ± 1.16 ve 0.61 ± 1.01 saptanmış ama bu yükseklik literatürdeki aksine istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bununla birlikte daha büyük hasta sayısı yapılacak bir çalışmada anlamlı bir ilişkinin saptanabileceğini düşünüyoruz.

ET-1'in diyabetik nefropati ile ilişkisini ortaya koymak amacıyla Bruno ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada hipertansiyon, böbrek yetmezliği, hiperkolesterolemi veya aterosklerozu olmayan 32 mikroalbuminürik tip 2 diyabetik hasta ile cinsiyet ve yaş açısından eşleştirilmiş 28 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubuyla bir çalışma yapılmış ve mikroalbuminürik, normotansif, tip 2 diyabetik hastalarda serum ET-1 düzeylerinin daha yüksek olduğu ve albumin atılım hızıyla ilişkili olduğu saptanmıştır (100). Rafnsson ve arkadaşları tarafından yapılan plasebo kontrollü ve çift kör çalışmada mikroalbuminüri olan 46 hasta iki gruba ayrılmış ve bir gruba günde iki kez bosentan verilmiş ve diğer gruba da plasebo verilmiş ve 4 hafta sonunda bosentan verilen gruptaki hastaların mikroalbuminüri düzeyinin plasebo

grubuna göre iyileştiği saptanmıştır (101). Yine başka bir plasebo kontrollü ve çift kör çalışmada mikroalbuminüri hastalara Atrasentan (ET-A blokeri) verilmiş ve atresantan verilen hastalarda albuminüriyi azalttığı gösterilmiştir (102). Aynı amaçla yapılan başka bir çalışmada Hocher ve arkadaşları streptozotosin ile indüklenen diyabetli ratlara 36 hafta boyunca endotelin reseptör blokeri verilmiş ve tedavi verilmeyen ratlara göre proteinüriyi azalttığı ve böbrek matris protein ekspresyonunu tamamen normalleştirdiği saptanmıştır. ET reseptör antagonistlerinin diyabetik nefropatinin tedavisinde kullanılabileceği öne sürülmüştür (103). Başka bir çalışmada ise Zeravica ve arkadaşlarının diyabetik hastalar arasından GFR<60 ve GFR>60 olan iki grup hasta ve sağlıklı gönüllülerden oluşan üçüncü bir grup hastanın ET-1 plazma konsantrasyonu ölçülmüş ve düşük GFR değerine sahip hastalarda ET-1 düzeyi daha yüksek bulunmuştur (104). Bu bilgiler ışığında literatürü değerlendirdiğimizde serum ET-1 düzeyinin diyabetik albuminüri ile korele olduğu, diyabetik nefropati ve böbrek yetmezliği ile serum ET-1 arasında anlamlı bir ilişki olduğu söylenebilir. Bizim çalışmamızda ise ET-1 düzeyi ve mikroalbumin/kreatinin arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Diyabetik nefropati olan ve olmayan grupta ise ET-1 düzeyi sırasıyla $0,80 \pm 1,16$ ve $0,57 \pm 1,00$ saptanmıştır. Diyabetik nefropati grubunda ET-1 düzeyi yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,174$) bir fark oluşturmamıştır. Ancak böbrek yetmezliğinin başka bir göstergesi olan serum kreatinin düzeyi ile ET-1 arasında anlamlı ($p < 0.05$) pozitif korelasyon saptadık. Çalışmamızı bu bilgiler ışığında değerlendirdiğimizde albuminürisi olan ve GFR 'si normal olan hastalarda ET-1 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik bulunmadığını ancak kreatinin düzeyi artmış ve GFR 'si düşmüş hastalarda ET-1 düzeyinin yükseldiğini düşünüyöruz.

Diyabetik makrovasküler komplikasyonlar ve ET-1 arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amacıyla iki çalışma literatürde göze çarpmaktadır. Donatelli ve arkadaşları tarafından yapılan birinci çalışmada 15 makrovasküler komplikasyonu olan diyabetik hasta, komplikasyonsuz 15 diyabetik hasta ve kontrol grubuyla ET-1 düzeyleri karşılaştırılmış. Makrovasküler komplikasyonu olan diyabetik hastalarda ve komplikasyoları bulunmayan hastalarına göre plazma ET-1 düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmış. Ancak ET-1 düzeyi ile diyabet süresi, BKİ, APG, plazma fruktozamin, yaş arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır (105). Güvener ve arkadaşları tarafından yapılan ET-1'in diyabetik makrovasküler komplikasyonlardaki

rolünü araştırmak amacıyla yapılan diğer çalışmada koroner arter hastalığı olan 20 diyabetik hasta, koroner arter hastalığı olan 20 hasta ve 10 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubunun ET-1 seviyeleri ölçülmüş ve üç grup için ortalama plazma ET-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca aynı çalışmada yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi, trigliserit, total kolesterol, LDL, HDL düzeyleri ile plazma ET-1 konsantrasyonu arasında bir korelasyon olmadığı, birinci grup için HbA1c, diabet süresi arasında korelasyon olmadığı ve makrovasküler komplikasyonu olan insüline bağımlı olmayan diyabetes mellitus hastalarında plazma ET-1 konsantrasyonu artmadığı, ET-1 düzeylerinin diyabetes mellitusta makrovasküler hastalığın göstergesi olmadığı sonucuna varılmıştır (106). Bu iki çalışmada diyabetik makrovasküler komplikasyon olan koroner arter hastalığı ET-1 ilişkisi araştırılmış ve birinci yayında makrovasküler komplikasyonlarla anlamlı bir ilişkili bulunurken diğer çalışmada anlamlı bir ilişki olmadığı ortaya konulmuştur. Bizim alışmamızda ise diyabetik hastalarda koroner arter hastalığı olanlarda ve olmayanlarda ET-1 düzeyi sırasıyla 1.14 ± 1.61 ve 0.55 ± 0.82 saptanmış ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmamıştır. Çalışmamız literatürdeki ikinci çalışmayı destekler nitelikte sonuçlanmıştır. Her iki çalışmada diabet süresi, BKİ, APG, yaş arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Bizim alışmamızda da literatürdekine benzer şekilde bu parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Ayrıca ikinci çalışmada cinsiyet, trigliserit, total kolesterol, LDL, HDL düzeyleri ile plazma ET-1 konsantrasyonu arasında da korelasyon bulunmamıştır. Bizim alışmamızda ise erkek cinsiyet ile ET-1 düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon saptanmış ancak diğer parametrelerde literatürdeki gibi istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

6. SONUÇ

Son yıllarda obezite, diyabet ve diyabete bağlı morbidite ve mortalite sayısında artmakta hem de ülkelerin sağlık harcamalarında da gittikçe artan bir yük oluşturmaktadır. Endotelin-1'in obezite, diyabet, diyabetik komplikasyonlarla ilişkili olduğuna dair literatürdeki mevcut yayınlar nedeniyle biz de çalışmamızda bu hastalıklar ve bu hastalıkların tanı ve takibinde kullanılan çeşitli parametrelerin ET-1 ile arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. Çalışmamızdaki diyabetik grup, obezite grubu, prediyabetik grup ve kontrol grubunda ET-1 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık. Tüm popülasyon BKİ'ne göre gruplandırıldığında normal, fazla kilolu, 1. derece obez, 2. derece obez ve 3. derece obez gruplar arasında endotelin-1 düzeyi anlamlı farklılık göstermemiştir. Yine diyabetik retinopati, nefropati, KAH ve ET-1 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yok iken böbrek yetmezliğinin bir göstergesi olan kreatinin ile ET-1 arasında pozitif anlamlı bir korelasyon olduğunu saptadık. Kreatinin yüksekliği diyabetik nefropati ile ilişkili olarak yükseldiği ve ET-1 ile GFR'si düşmüş diyabetik nefropati arasında anlamlı bir ilişki olduğunu düşünüyoruz. Yaş, kilo, BKİ, bel çevresi, kalça çevresi, DM süresi, APG, üre, LDL, HDL, trigliserid, insülin, HbA1C, mikroalbumin/kreatinin değeri gibi parametreler ile ET-1 arasında anlamlı korelasyon bulunmadığını ancak erkek cinsiyette ET-1 düzeylerinin daha yüksek olduğu sonucuna ulaştık. Bununla birlikte daha fazla hasta sayısı ile dizayn edilmiş, çalışmaya alınan grupların yaş, cinsiyet, ek hastalık durumu, kullanılan ilaçlar gibi parametrelerinin eşitlendiği, tekrarlayan ölçümlerin yer aldığı çalışmaların yapılmasının yararlı olacağı düşüncesindeyiz. ET-1'in metabolik hastalıklarındaki yerinin doğru saptanması ve endotelin reseptör blokerlerinin diyabetik komplikasyonlu insanlarda kullanımını için de daha fazla araştırma yapılmasının gerekliliğine inanıyoruz.

7. KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Erişim: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> Erişim tarihi:12.11.2017
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2016: Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care 2016; 39 (Supplement 1): S13S22.
3. Whitmore C :Type 2 diabetes and obesity in adults. Br J Nurs. 2010 Jul 22-Aug 11;19(14):880, 882-6.
4. Virdis A.: Endothelial Dysfunction in Obesity: Role of Inflammation. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2016 Jun;23(2):83-5
5. Güden DS, Tunçtan B: Endotelin-1'in Diyabet Patojenezindeki Rolü. MÜSBED 2014;4(3):158-167
6. Ergul A. Endothelin-1 and diabetic complications: focus on the vasculature. Pharmacol Res. 2011; 63:477-482
7. Panuganti KK, Lenehan CP. Obesity. [Updated 2017 Oct 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2017 Jun
8. TÜİK, Türkiye Sağlık Araştırması, 2016, Erişim: <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=24573>, Erişim tarihi:12.11.2017
9. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu: Türkiye Sağlıklı Beslenme ve Hareketli Hayat Programı (2014- 2017), 3. Basım, Ankara 2013
10. Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, et al. Waist circumference and cardiometabolic risk. Diabetes Care, 2007;30:1647-51.
11. Ogunbode AM, Ladipo M, Ajayi IO, Fatiregun AA.: Obesity: an emerging disease. Niger J Clin Pract. 2011 Oct-Dec;14(4):390-4. doi: 10.4103/1119-3077.91741.
12. Adela Hruby, Frank B. Hu: The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. Pharmacoeconomics 2015 Jul;33(7):673-89
13. Bray G A. Risks and pathogenesis of obesity. Meat Science 2005; 71: 2–7.

14. Satman İ, Yumuk VD, Erem C, Akalın S, Bayram F, Bahçeci M, Araz M, Sönmez A, Peker Y, Küçükdönmez Ö (Eds): Obezite Tanı, Tedavi ve Kılavuzu. 5. Baskı, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) Yayınları Ankara, BAYT Matbaacılık 2017
15. Xavier Pi-Sunyer: The Medical Risks of Obesity. *Postgrad Med.* 2009 Nov;121(6):21-33. doi: 10.3810/pgm.2009.11.2074.
16. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995;122(7):481-486
17. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Obesity and fat distribution and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care.* 1994; 17:961-969
18. Despres JP. Obesity and lipid metabolism: relevance of body fat distribution. *Curr Opin Lipidol.* 1991; 2:5-15.
19. Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, San Millán JL, Escobar-Morreale HF. Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. *Arch Intern Med.* 2006;166(19):2081-2086
20. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Kılavuzu. http://www.turkendokrin.org/files/pdf/metabolik_sendrom.pdf adresinden 15.11.2017 tarihinde erişildi.
21. Shilpa N. Bhupathiraju and Frank B. Hu: Epidemiology of Obesity and Diabetes and Their Cardiovascular Complications, 2016; 118(11): 1723-1735.
22. Thiago Thomaz Mafort, Rogério Rufino, Cláudia Henrique Costa, and Agnaldo José Lopes: Obesity: systemic and pulmonary complications, biochemical abnormalities, and impairment of lung function. *Multidiscip Respir Med.* 2016; 11: 28.
23. Andres Acosta and Michael Camilleri: Gastrointestinal Morbidity in Obesity. *Ann N Y Acad Sci.* 2014 Apr; 1311: 42-56.
24. D Segula: Complications of obesity in adults: A short review of the literature, *Malawi Med J.* 2014 Mar; 26(1): 20-24.
25. Neslihan Koyuncuoğlu Güngör: Overweight and Obesity in Children and Adolescents, *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2014 Sep; 6(3): 129-143.
26. Lauren K. King, Lyn March, and Ananthila Anandacoomarasamy: Obesity & osteoarthritis, *Indian J Med Res.* 2013 Aug; 138(2): 185-193.

27. Yumuk V.a, Tsigos C.b, Fried M.c, Schindler K.d, Busetto L.e, Micic D.f, Toplak H.g: European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts*. 2015;8(6):402-24. doi: 10.1159/000442721. Epub 2015 Dec 5.
28. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Akalın S, Salman S, Dinçağ N, et al. (Eds) *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu*. 9.Baskı, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) Yayınları Ankara, BAYT Matbaacılık 2017
29. Ritu Lakhtakia: The History of Diabetes Mellitus. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2013 Aug; 13(3): 368–370
30. Melissa Sattley. The History of Diabetes. Erişim: <https://www.diabeteshealth.com/the-history-of-diabetes/> Erişim tarihi:17.11.2017
31. World Health Organization 2016: Global report on diabetes; Erişim: http://who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf?ua=1 Erişim tarihi:17.11.2017
32. Satman I, Yılmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S et al. Populationbased study of Diyabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the turkish Diyabetes epidemiology study (TURDEP). *Diyabetes Care*. 2002 Sep;25 (9):1551-6
33. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, Karsidag K, Genc S, Telci A, Canbaz B, Turker F, Yılmaz T, Cakir B, Tuomilehto J; TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(2):169-180
34. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Türkiye Diyabet Programı 2015-2020, Yayın no: 816, Ankara, 2014.
35. Satman İ, Yılmaz T, Çakır B, Sargın M: T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu: Birinci Basamakta Çalışan Hekimler İçin Diyabet Tanı ve Tedavi İzlem Rehberi, Ankara 2017
36. Adam G. Tabák, Christian Herder, Wolfgang Rathmann, Eric J. Brunner, and Mika Kivimäk: Prediabetes: A high-risk state for developing diabetes. *Lancet*. 2012 Jun 16; 379(9833): 2279–2290.
37. Nidhi Bansal: Prediabetes diagnosis and treatment: A review. *World J Diabetes*. 2015 Mar 15; 6(2): 296–303.

38. Alvarez S, Gossman WG. Prediabetes. [Updated 2017 Oct 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2017 Jun-.
39. Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL, Lachin JM, Bray GA, Delahanty L, Hoskin M, Kriska AM, Mayer-Davis EJ, Pi-Sunyer X, et al. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29:2102–2107.
40. Mustafa Kanat, Ralph A DeFronzo, and Muhammad A Abdul-Ghani: Treatment of prediabetes. *World J Diabetes*. 2015 Sep 25; 6(12): 1207–1222.
41. American Diabetes Association. *Diabetes Care 2017; Classification and Diagnosis of Diabetes: 40(Supplement 1): S11-S24*. <https://doi.org/10.2337/dc17-S005>.
42. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*. 8th edition, 2017. <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas.html>
43. Kohei KAKU: Pathophysiology of Type 2 Diabetes and Its Treatment Policy, *JMAJ* 53(1): 41–46, 2010.
44. Richard E. Pratley: The Early Treatment of Type 2 Diabetes. *Am J Med*. 2013 Sep;126(9 Suppl 1): S2-9.
45. Steven E Kahn, Mark E Cooper, Stefano Del Prato: Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet*. 2014 Mar 22;383(9922):1068-83.
46. Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo (editors): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19. editions. 2015; s2417-2430.
47. Zelmanovitz T, Gerchman F, Balthazar AP, Thomazelli FC, Matos JD, Canani LH: Diabetic nephropathy, 2009; 21;1(1):10.
48. Bennett K, Aditya BS: An overview of diabetic nephropathy: Epidemiology, pathophysiology and treatment. *Journal of Diabetes Nursing*;2015 18: 61–7.
49. Michael J. Fowler: Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clinical Diabetes* 2008; 26(2): 77-82.
50. Andy KH Lim: Diabetic nephropathy – complications and treatment. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014; 7: 361–381.
51. Martin M Nentwich and Michael W Ulbig: Diabetic retinopathy- ocular complications of diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2015; 15; 6(3): 489–499.

52. Ramandeep Singh, Kim Ramasamy, Chandran Abraham, Vishali Gupta, Amod Gupta: Diabetic retinopathy: An update. *Indian J Ophthalmol.* 2008; 56(3): 179–188.
53. D Ellis, P I Burgess, and P Kayange: Management of Diabetic Retinopathy. *Malawi Med J.* 2013; 25(4): 116–120.
54. Aastha Chawla, Rajeev Chawla, and Shalini Jaggi: Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum? *Indian J Endocrinol Metab.* 2016 Jul-Aug; 20(4): 546–551.
55. Anjali D Deshpande, Marcie Harris-Hayes, Mario Schootman: Epidemiology of Diabetes and Diabetes-Related Complications. *Phys Ther.* 2008 Nov; 88(11): 1254–1264.
56. Ulusal Diyabet Konsensus Grubu: TURKDİAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2016, Türkiye Diyabet Vakfı, 6. Baskı Nisan 2016.
57. Benjamin M Leon and Thomas M Maddox: Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World J Diabetes.* 2015 Oct 10; 6(13): 1246–1258.
58. Thejasvi Thiruvoipati, Caitlin E Kielhorn, and Ehrin J Armstrong: Peripheral artery disease in patients with diabetes: Epidemiology, mechanisms, and outcomes. *World J Diabetes.* 2015 Jul 10; 6(7): 961–969.
59. American Diabetes Association: Peripheral Arterial Disease in People With Diabetes. *Diabetes Care,* 2003 Dec;26(12):3333-41.
60. Sang Youl Rhee and Young Seol Kim: Peripheral Arterial Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J.* 2015 Aug; 39(4): 283–290.
61. Adviye Ergul, Aisha Kelly-Cobbs, Maha Abdalla, Susan C. Fagan: Cerebrovascular Complications of Diabetes: Focus on Stroke. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets.* 2012 Jun; 12(2): 148–158.
62. W Todd Cade: Diabetes-Related Microvascular and Macrovascular Diseases in the Physical Therapy Setting. *Physical Therapy.* 2008 Nov; 88(11): 1322–1335.
63. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature.* 1980; 288:373–376.
64. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature.* 1987; 327:524–526.

65. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*. 1988; 332:411–415.
66. Inoue A, Yanagisawa M, Takawa Y, Mitsui Y, Kobayashi M, Masaki T.: The human preproendothelin-1 gene. Complete nucleotide sequence and regulation of expression. *J Biol Chem*. 1989; 264:14954–14959.
67. Yanagisawa M, Masaki T. Molecular biology and biochemistry of the endothelins. *Trends Pharmacol. Sci.* 1989. **10**: 374-378.
68. Bouallegue A, Daou GB, Srivastava AK. Endothelin-1-induced signaling pathways in vascular smooth muscle cells. *Curr Vasc Pharmacol*. 2007; 5:45-52.
69. Kimura S, Kasuya Y, Sawamura T, Shinmi O, Sugita Y, Yanagisawa M, Goto K, Masaki T: Conversion of big endothelin-1 to 21-residue endothelin-1 is necessary for expression of full vasoconstrictor activity: structure–activity relationships of big endothelin-1. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989, 13 (suppl 5): S5–S7.
70. Donald E. Kohan: Role of collecting duct endothelin in control of renal function and blood pressure, DOI:10.1152/ajpregu.00345.2013.
71. Bremnes T, Paasche JD, Mehllum A, Sandberg C, Bremnes B, Attramadal H. Regulation and intracellular trafficking pathways of the endothelin receptors. *Journal of Biological Chemistry*. 2000; 275:17596–17604.
72. Ohkita M, Tawa M, Kitada K, Matsumura Y. Pathophysiological roles of endothelin receptors in cardiovascular diseases. *Journal of Pharmacological Sciences*. 2012; 119:302–313.
73. Kedzierski RM, Yanagisawa M. Endothelin system: The double-edged sword in health and disease. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2001; 41:851–876.
74. Thorin E, Clozel M. The cardiovascular physiology and pharmacology of endothelin-1. *Advances in Pharmacology*. 2010; 60:1–26.
75. Battistini B, Dussault P. Biosynthesis, distribution and metabolism of endothelins in the pulmonary system. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 1998; 11:79–88.
76. Matthias Barton, Oliver Baretella, and Matthias R Meyer.: Obesity and risk of vascular disease: importance of endothelium-dependent vasoconstriction: *Int. J. Biochem. Cell Biol*. 2003;35: 826-837.

77. Zanatta CM, Gerchman F, Burtet L, Nabinger G, Jacques-Silva MC, Canani LH, Gross JL.: Endothelin-1 levels and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2008; 80: 299-304.
78. Mauricio MD, Aldasoro M, Ortega J, Vila JM.: Endothelial dysfunction in morbid obesity. *Curr Pharm Des.* 2013;19(32):5718-29.
79. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest.* 1996; 97:2601–2610.
80. Mather KJ, Lteif A, Steinberg HO, Baron AD. Interactions between endothelin and nitric oxide in the regulation of vascular tone in obesity and diabetes. *Diabetes.* 2004; 53:2060–2066.
81. Umberto Campia, Manfredi Tesaro, and Carmine Cardillo: Human obesity and endothelium-dependent responsiveness. *Br J Pharmacol.* 2012 Feb; 165(3): 561–573.
82. Clarke KJ, Zhong Q, Schwartz DD, Coleman ES, Kemppainen RJ, Judd RL.: Regulation of adiponectin secretion by endothelin-1. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003 Dec 26;312(4):945-9.
83. Potenza MA, Gagliardi S, Nacci C, Carratu' MR, Montagnani M.: Endothelial dysfunction in diabetes: from mechanisms to therapeutic targets. *Curr Med Chem.* 2009;16(1):94-112.
84. Lam HC: Role of endothelin in diabetic vascular complications. *Endocrine.* 2001 Apr;14(3):277-84.
85. Williams DL Jr., Murphy KL, Nolan NA, O'Brien JA, Pettibone DJ, Kivlighn SD, Krause SM, Lis EV Jr., Zingaro GJ, Gabel RA: Pharmacology of L-754,142, a highly potent, orally active, nonpeptidyl endothelin antagonist. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995 Dec;275(3):1518-26.
86. Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo (editors): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19. editions. 2015; s1659.
87. Ferri C, Bellini C, Desideri G, Baldoncini R, Properzi G, Santucci A, De Mattia G.: Circulating endothelin-1 levels in obese patients with the metabolic syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1997;105 Suppl 2:38-40.
88. A. P. Yu, B. T. Tam, W. Y. Yau, K. S. Chan, S. S. Yu, T. L. Chung ve P. M. Siu: Association of endothelin-1 and matrix metalloproteinase-9 with metabolic syndrome in middle-aged and older adults. *Diabetol Metab Syndr.* 2015; 7: 111.

89. Maeda S, Jesmin S, Iemitsu M, Otsuki T, Matsuo T, Ohkawara K, Nakata Y, Tanaka K, Goto K, Miyauchi T.: Weight loss reduces plasma endothelin-1 concentration in obese men. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2006 Jun;231(6):1044-7.
90. Ferri C, Pittoni V, Piccoli A, Laurenti O, Cassone MR, Bellini C, Properzi G, Valesini G, De Mattia G, Santucci A.: Insulin stimulates endothelin-1 secretion from human endothelial cells and modulates its circulating levels in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(3):829-35.
91. Wilkes JJ, Hevener A, Olefsky J.: Chronic endothelin-1 treatment leads to insulin resistance in vivo. *Diabetes*, 2003 Aug;52(8):1904-9.
92. Ottosson-Seeberger A, Lundberg JM, Alvestrand A, Ahlborg G.: Exogenous endothelin-1 causes peripheral insulin resistance in healthy humans. *Acta Physiol Scand*. 1997 Oct;161(2):211-20.
93. K. Takahashi M. A. Ghatei H. -C. Lam D. J. O'Halloran S. R. Bloom: Elevated plasma endothelin in patients with diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1990 May;33(5):306-10.
94. Takeda Y, Miyamori I, Yoneda T, Takeda R.: Production of endothelin-1 from the mesenteric arteries of streptozotocin-induced diabetic rats. *Life Sci*. 1991;48(26):2553-6.
95. Kanno K, Hirata Y, Shichiri M, Marumo F.: Plasma endothelin-1 levels in patients with diabetes mellitus with or without vascular complication. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1991;17 Suppl 7: S475-6.
96. Schneider JG, Tilly N, Hierl T, Sommer U, Hamann A, Dugi K, Leidig-Bruckner G, Kasperk C.: Elevated plasma endothelin-1 levels in diabetes mellitus. *Am J Hypertens*. 2002 Nov;15(11):967-72.
97. M. R. Villar Vicente, C. Alameda, A. Becerra, M. Menacho, G.P. Lopez, N. G P. de Villar, A. Rodriguez, E. Cancer & G. Canovas: Relationship between endothelin-1 levels in diabetics with and without microangiopathy and control subjects. *Endocrine Abstracts (2013) 32 P431*
98. Letizia, Claudio; Iannacone, A.; Cerci, S.; Santi, G.; Cilli, M.; Coassin, S.; Pannarale, M. R.; Scavo, D.: Circulating endothelin-1 in non-insulin-dependent diabetic patients with retinopathy. *Hormone and Metabolic Research (1997), 29(5), 247-251*.
99. Kawamura M, Ohgawara H, Naruse M, Suzuki N, Iwasaki N, Naruse K, Hori S, Demura H, Omori Y.: Increased plasma endothelin in 7-NIDDM patients with retinopathy. *Diabetes Care*. 1992 Oct;15(10):1396-7.

100. Bruno CM, Meli S, Marcinno M, Ierna D, Sciacca C, Neri S.: Plasma endothelin-1 levels and albumin excretion rate in normotensive, microalbuminuric type 2 diabetic patients. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2002 Apr-Jun;16(2):114-7.
101. A. Rafnsson, F. Böhm, M. Settergren, A. Gonon, K. Brismar, J. Pernow: The endothelin receptor antagonist bosentan improves peripheral endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: a randomised trial: *Diabetologia* (2012) 55:600–607
102. Kohan DE, Pritchett Y, Molitch M, Wen S, Garimella T, Audhya P, Andress DL.: Addition of Atrasentan to Renin-Angiotensin System Blockade Reduces Albuminuria in Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2011 Apr;22(4):763-72
103. Hocher B, Schwarz A, Reinbacher D, Jacobi J, Lun A, Priem F, Bauer C, Neumayer HH, Raschack M.: Effects of endothelin receptor antagonists on the progression of diabetic nephropathy. *Nephron*. 2001 Feb;87(2):161-9.
104. Zeravica R, Cabarkapa V, Ilincic B, Sakac V, Mijovic R, Nikolic S, Stošic Z.: Plasma endothelin-1 level, measured glomerular filtration rate and effective renal plasma flow in diabetic nephropathy. *Ren Fail*. 2015 ;37(4):681-6. doi: 10.3109/0886022X.2015.1010990. Epub 2015 Feb 17.
105. Donatelli M, Colletti I, Bucalo ML, Russo V, Verga S.: Plasma endothelin levels in NIDDM patients with macroangiopathy. *Diabetes Res*. 1994;25(4):159-64.
106. Güvener N, Aytemir K, Aksöyek S, Gedik O.: Plasma endothelin-1 levels in non-insulin dependent diabetes mellitus patients with macrovascular disease. *Coron Artery Dis*. 1997 May;8(5):253-8.

