

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
5. DAHİLİYE KLİNİĞİ

KLİNİK ŞEFİ; DR ESMA ALTUNOĞLU

***TİP2 DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA
SERUM ASİMETRİK DİMETİLARJİNİN(ADMA)
DÜZEYLERİNİN KAN LİPİD PARAMETRELERİ,
HbA 1c VE KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI
İLE ARASINDAKİ İLİŞKİ***

(UZMANLIK TEZİ)

DR.OSMAN ÖZDOĞAN

(İstanbul 2009)

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimi boyunca bilgi ve becerilerini bizden esirgemeyen, her yönü ile bize rehber olan, tanımaktan şeref duyduğum değerli hocam 5.dahiliye klinik şefi Dr Esmâ Altunoğlu'na saygı ve şükranlarını sunarım.

Rotasyonlarım boyunca çalışmaktan zevk aldığım 2.dahiliye klinik şefi ve koroner yoğun bakım ünitesi sorumlusu Dr Mecdi Ergüney, 4.dahiliye klinik şefi Dr. Füsün Erdenen, 1.Dahiliye klinik şefi Dr Cüneyt Müderrisoğlu, 3.dahiliye klinik şefi emekli Dr. Burhan Bedir, 6.dahiliye klinik şefi Dr Fettah Sametoğlu, 3.dahiliye klinik şefi Dr M.Emin Pişkinpaşa'ya

5.dahiliye klinik şef yardımcısı Dr Ender Ülgen ile 5.dahiliye uzmanları Dr Nafiz Karagözoğlu, Dr Sinan Tavazar, Dr Nesrin Ünalın, Dr İdris Kalkan'a

Dış rotasyonlarımı yaptığım Biyokimya sorumlusu şef Dr Güvenç Güvenen, Enfeksiyon hastalıkları klinik şefi Dr Muzaffer Fincancı, Yedikule Göğüs hastalıkları 3.klinik şefi Doçent Dr Birsün Pınar Yıldız, Kartal Koşuyolu Kardiyoloji 5. klinik şefi Doçent Dr Nihal Özdemir'e

Tezimin hazırlamasında büyük yardımları olan Biyokimya klinik şef yardımcısı Dr Hale Aral, Radyoloji Klinik şefi Dr Yüksel Barut ve Radyoloji asistan Dr Bülent Çekiç'e

Çalışmaktan mutluluk duyduğum, bütün yorgunlukları beraber paylaştığım başta 5.dahiliye asistanları olan Dr Serap Çelik, Dr Gürhan Şişman, Dr Gize Acar Erdoğan, Dr Nurcan Özbaş, Dr Süleyman Can, Dr Mustafa Duran, Dr M.Bekir Hacıoğlu, Dr Çiğdem Bulut, Dr Sevinç Yardımcı ile diğer tüm dahiliye asistanlarına

5.dahiliye hemşire ve personeli ile üzerimde emeği olan herkese teşekkür ederim.

Her zaman bana destek olan ve her şeye beraber göğüs gerdiğim sevgili eşim Dr Ebru Özdoğan ile mutluluğumu katlayan kızım Ayça Öykü ile oğlum Atalay ve bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan annem, babam ve kardeşlerime sonsuz sevgilerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	2
İÇİNDEKİLER.....	3
GİRİŞ ve AMAÇ.....	4
GENEL BİLGİLER.....	6
Diabetes mellitus.....	6
Tip II Diabetes mellitus.....	23
Diyabetik Dislipidemi.....	33
Hemoglobin A1c.....	42
Diyabet ve Ateroskleroz.....	45
Ultrasonografik Olarak Karotid Aterosklerozun Değerlendirilmesi.....	49
Asimetrik Dimetilarginin(ADMA).....	51
MATERYAL ve METOD.....	57
BULGULAR.....	60
TARTIŞMA.....	72
SONUÇ OLARAK.....	77
ÖZET.....	78
KISALTMALAR.....	79
TABLolar ve GRAFİKLER.....	80
KAYNAKLAR.....	81

GİRİŞ VE AMAÇ

Endüstrileşen dünyada yaşam koşullarının değişmesi özellikle tip 2 Diabetes mellitus(DM) başta olmak üzere metabolik hastalıkların artmasına neden olmuştur. Tip2 DM görülme sıklığı yıllar geçtikçe artmakta ve dünya genelinde bir pandemi tablosu sergilemektedir. Buna paralel olarak DM'ün tanısı, tedavi ve izlem kriterleri; teknolojinin gelişmesi, moleküler düzeyde bilgilerin artması, fizyopatoloji konusundaki bilgilerin güncellenmesi ile yeni boyutlar kazanmıştır. Diyabetin en önemli ve öldürücü makrovasküler komplikasyonu aterosklerozdur. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda bir kardiyovasküler risk faktörü ve/veya kardiyovasküler prediktif değer olarak kabul edilen serum Asimetrik dimetilargininin düzeyinin diyabetik hastalarda ilişkisi yeni bir soluk yaratmış ve bununla ilgili çalışmalar yapılmaya başlanmıştır.

Asimetrik dimetilargininin (ADMA), esas olarak endojen nitrik oksit sentaz kompetitif inhibitörüdür. ADMA, nitrik oksit oluşum hızını düzenler. Nitrik Oksit(NO)'in vasküler tonus ve yapısının sürdürülmesinde temel rolü oynadığına dair çok miktarda kanıt bulunmaktadır. 'Endojen anti-aterosklerotik molekül' olarak bilinen nitrik oksit, major endotel kaynaklı vazodilatatif mediatörüdür. Dolayısıyla ADMA'nın endotel disfonksiyonu ile ilgili anahtar rolü oynayabileceği düşünülmektedir. Plazma ADMA konsantrasyonu endotel disfonksiyon ve/veya azalmış NO üretimi ile ilişkili hastalıklarda artar(kronik kalp yetmezliği, diğer kardiyovasküler hastalıklar, Diabetes mellitus, hiperkolesterolemili ve hipertansif hastalar...). ADMA aterosklerozun inflamatuvar reaksiyon sürecine de katılmaktadır. Bozulan endotel bağımlı vazodilatasyon, plateletlerin agregabilite artışı ve monosit adezyonu artışının klinik delili olarak ortaya çıkan endotel disfonksiyonu, ADMA artışını uyarır. Son prospektif çalışmalar, ortaya çıkabilecek kardiyovasküler olayların endotel disfonksiyonunu desteklemektedir. Birçok bilim adamı ADMA'yı yeni bir

kardiyovasküler risk faktörü olarak düşünmektedir. Günümüzde plazma ADMA'nın rutin laboratuvarlarda ölçümü mümkündür.

Diyabetik hastalarda aterosklerotik tutulum daha yaygındır ve ateroskleroz gelişimi daha erken yaşlarda görülür. Karotid arter intima-media kalınlığı(IMK), yetişkinlerde jeneralize aterosklerozun bir belirteçidir. IMK; koroner arter hastalığının şiddetiyle iyi koreledir ve gelecekteki kardiyovasküler hastalıkları iyi predikte etmektedir(Erken ateroskleroz tespitinde çok önemli bir yere sahiptir).

Tip 2 diyabeti olan hastalarda dislipidemi çok yaygındır; teşhis esnasında ve prediyabetik dönemde dahi var olan bir durumdur. Lipid ve lipoprotein metabolizması bozuklukları insülin direnci ve tip 2 diyabeti olan bireylerde kardiyovasküler riski arttırmaktadır.

HbA1c son 2-3 aylık dönemdeki ortalama kan glukozunu gösterir. HbA1c'nin yüksek seyretmesi diyabete bağlı komplikasyonların hızlı ve daha fazla gelişmesine neden olmaktadır. Hb A1c de % 1'lik azalma diyabete bağlı olay gelişimini % 21, miyokard infarktüsü riskini % 14, mikrovasküler komplikasyonların oluşumunu % 37, periferik vasküler hastalık gelişim oranını % 43 azaltır.

Biz bu çalışmamızda tip2 diyabet hastalarında özellikle aterosklerozun göstergesi olduğu düşünülen serum ADMA düzeylerinin, kan lipid parametreleri, HbA1c ve karotis IMK arasındaki ilişkiyi inceledik.

GENEL BİLGİLER

DIABETES MELLİTUS

Diyabetes eski Yunanca'da "sifon" anlamına gelir ve aşırı idrar yapımını anlatır. Mellitus ise yine Yunanca'da "bal" anlamına gelen "mel" kelimesinden geliştirilmiştir (1).

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, hipergliseminin ana belirleyici olduğu kronik bir metabolizma hastalığıdır(2). Bu bozukluklara kronik ve sürekli maruz kalmanın sonucunda; mikrovasküler komplikasyonlar (retinopati, nefropati, nöropati) ve makrovasküler komplikasyonlar (miyokard infarktüsü, inme, periferik arter hastalığı) sıklıkla eklenir(3). Diabetes mellitus; glukoz intoleransının ortak payda olduğu genetik ve klinik olarak heterojen bir grup bozukluğu içermektedir(3,4). Bu nedenle diyabet tüm vücut enerji metabolizmasını etkilese de tanısı spesifik olarak plazma glukoz anormallikleriyle konur(5).

TARİHÇE;

Bilinen en eski hastalıklarından olan DM 20 yüzyılın en büyük halk sağlığı problemlerinden biri olup 21. yüzyılda da sorun olmaya adaydır.

DM hakkındaki ilk bilgiye M.Ö.1500 yıllarında Mısır Ebers papirusunda rastlanmaktadır. Bu papirüs de bol su içme ve aşırı idrara çıkma ile seyreden bir hastalıktan bahsedilmektedir. M.Ö. V.Yüzyılda ise Mısırlılar, Hintliler ve Çinlilerce idrarın şekerli olduğu tadılmış ve "Lemadhumeha" ballı idrar adı ile anılmıştır. Hastalığa ilk kez diyabet adını M.S. 130 – 200 yılları arasında yasayan Kapadokyalı hekim Arataeus vermiştir(6).

Büyük Türk-İslam alimi İbn-i Sina da şeker hastalığını M.S. 1000 yıllarında bugünkü tanıma yakın şekilde tarif etmiş, ve eserleri M.S. 1500 yıllarına kadar tıp okullarında ders kitabı olarak okutulmuştur.(Diyabetiklerde

ilk kez gangreni tanımlamış, ayrıca diyabetin birbirinden farklı gidiş gösteren iki tipinin oluşunu belirtmiştir.) (7)

18.yüzyılda William Cullen “Diyabetes” kelimesinin yanına, tatlı veya ballı, anlamına gelen “Mellitus”u ekledi. İdrarla şeker atıldığını ilk kez 1776 yılında İngiliz Matthew Dobsoy göstermiş ve arkasında birkaç yıl içinde de Pool ve Cawley idrarla ekskrete edilen şekerin glukoz olduğunu ispatlamıştır. 1850’de Fehling idrarda kantitatif şeker arama methodunu tarif etmiştir. Paul langerhans 1869’da pankreastaki hücre tiplerini belirlemiş ve Langerhans adacıklarını tanımlamıştır(8).

Kanadalı diyabetli bir çocuğa 1922’de injekte edilen pankreas ekstresinin, yüksek kan glukoz düzeyini düşürdüğü, glukozüri ve ketonüriyi kontrol altına aldığı gösterilmiştir. Meyer, Langerhans adacıklarından salgılanan ve kan glukozunu düşüren bu maddeye “insülin” adını vermiştir. 1936’da Kimmelstiel ve Wilson’un “interkapiller glomeruloskleroza” tarif etmeleriyle albüminüri, hipertansiyon ve retinopatıyı bir araya getiren “Diyabetik nefropati” tablosu tanınmış oldu. İnsülinin moleküler yapısı 1955’te Sanger tarafından gösterilmiş ve bu buluşu kendisine Nobel ödülü kazandırmıştır. 1955’de Diyabet tedavisinde oral antiDiyabetik ilaçlar kullanıma girdi(tolbutamid). 1973’de Danimarka’da Nova ve Leo firmaları saflaştırılmış ve antikor oluşturmıyan insülin tiplerini geliştirdiler(9,10).

1980’li yıllardan sonra başlayan pankreas adacık transplantasyonu, yapay pankreasın bulunması, diyabetin etyopatogenezinde immünitinin bulunması ve immünsüpresif tedavilerin geliştirilmesi yeni bir çığır açtı. Çok kısa etkili rekombinan insülin olan Lys-pro’nun ve çok uzun etkili glargine insülinin günlük kullanıma girmesinden sonra günümüzde halen çalışmaların ağırlık noktası oral insülin, immünoterapi ve pankreas transplantasyonu olarak görülmektedir.

DİABETES MELLİTUS EPİDEMİYOLOJİSİ

Değişik ülkelerde ve toplumlarda Diyabet epidemiyolojisi farklılık göstermektedir. Bu duruma sebep olarak çeşitli etnik gruplardaki genetik ve çevre etkisinin farklı sonuçlanması, sosyoekonomik düzeyin katkısı ve araştırmalarda kullanılan metodolojinin değişik olması gösterilmektedir.(10-12) (Örneğin 30-64 yaş grubunda prevalans Togo'da % 0 yakinken, Amerikan Pima yerlilerinde yetişkin toplumun % 50 si tip 2 Diyabetlidir.)

Tüm diyabet olgularının %90-95'i tip 2 diyabetlidir. Tablo 1 de dünya çapında Diyabetli hasta sayısının izlediği trend gösterilmektedir(14).

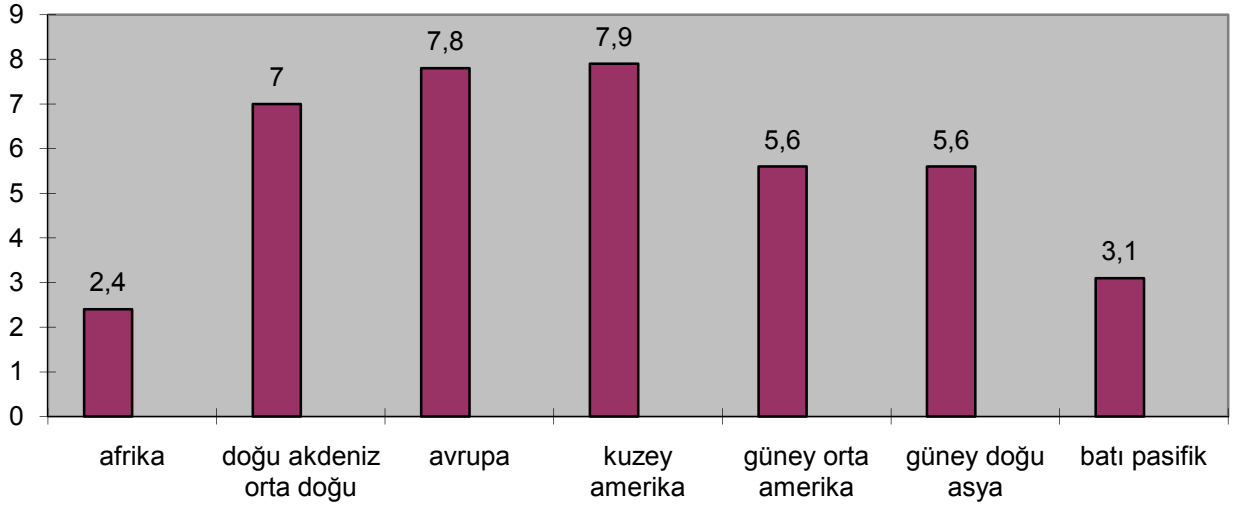
DİABET TİPLERİ	1997	2000	2010
TİP1	3,5	4,3	5,3
TİP 2	119,2	147,2	212,9
TİP1+TİP 2	122,8	151,2	218,3

Tablo-1 (hasta sayısı; milyon)

İnsanların yaşam sürelerinin giderek uzaması, fiziksel aktivitenin azalması ve obezitenin artması, Diabetes mellitus insidans ve prevalansında bir patlamaya neden olmuştur(13).

Uluslararası diyabet federasyonunun (IDF) yaptığı hesaplara göre 2003 yılı itibarı ile 194 milyon olan tip2 DM hastasının (20-79 yaş arası yetişkin nüfusunun % 5,1 'i) 2025 yılında % 72 artışla 333 milyona (yetişkin nüfusun % 6,3 'üne) ulaşması beklenmektedir(15). *Grafik 1* de IDF'nin hesaplarına göre 2003 yılı değişik bölgelerde ki diyabet prevalansı görülmektedir.

Ülkemizde 1997-98 yıllarında 270 köy ve 270 mahalle merkezinde gerçekleştirilen ve random olarak seçilmiş 20 yaş üzerinde 24788 kişiyi kapsayan TURDEP çalışmasının sonuçlarına göre Tip 2 diyabet prevalansı % 7,2, IGT(Bozulmuş glukoz toleransı) sıklığı % 6,7'dir. Bu oranlara dayanarak 2000 yılı nüfus sayımına göre ülkemizde 2.6 milyonun üzerinde diyabetli ve 1,8 milyon civarında IGT' linin yaşadığı sanılmaktadır(16).



Grafik-1 2003 yılı değişik bölgelerde ki Diyabet prevalansı

TURDEP sonuçları, yakın zamanda yapılmış küçük çaptaki çalışmaların sonuçları ile uyumlu olarak ülkemizde diyabet prevalansının artmakta olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada ayrıca kadınlarda ve kentsel bölgelerde yaşayanlarda daha sık olduğu görülmüştür. Ayrıca diyabet riskinin yaşlanma, obezite, hipertansiyon, ailede diyabet, eğitimsizlik, gelir düzeyi ve alışkanlıklar ilişkili olduğu görülmüştür(16,17).

Tip 2 Diabetes mellitus genel olarak orta yaş grubu ve yaşlıların hastalığıdır. Bununla beraber son yıllarda etnik gruplarda, genç erişkin ve adolesan yaş gruplarında da sıklığı artmaktadır (18,19).

DİABETİN TANISI

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının tanı ve sınıflamasında son 10 yılda değişiklikler yapılmıştır. Önce 1997 yılında ADA(Amerikan Diyabet Birliği) yeni tanı ve sınıflama kriterleri yayınlamış(20) ve hemen ardından 1999'da WHO(Dünya Sağlık Örgütü) bu kriterleri küçük revizyonlarla kabul etmiştir(21).

Daha sonra 2003 yılında bozulmuş açlık glukozu(IFG) tanısı için ADA tarafından küçük bir revizyon yapılmıştır. WHO ve IDF(Uluslararası Diyabet

Fedarationu) tarafından 2006 yılı sonlarında yayınlanan raporda ise 1999 kriterlerinin korunması benimsenmiştir(22). Buna karşılık, ADA ve EASD(Avrupa Diyabet Çalışma Birliği) 2007 yılında yayınlanan son konsensus raporlarında ise 2003 yılındaki düzenlemenin değişmemesi gerektiğini savunmaktadır(23).(Sonuç olarak 1999 kriterleri ile 2003 kriterleri arasındaki en çok tartışılan farklardan biri IFG aralığıdır. 1999 kriterlerine göre IFG aralığı 110-125mg/dl, 2003 kriterlerine göre IFG aralığı 100-125 mg /dl dir.)

2003 yılı revizyonunu kapsayan yeni DM ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri (*);(tablo 2)

Diabetes Mellitus

Rastgele glukoz (+diyabet semptomları)	≥ 200
AKG(En az 8 saat açlığı takiben)	≥ 126
OGTT' de 2.saat kan glukozu	≥ 200

Bozulmuş Glukoz Toleransı(IGT)

OGTT' de 2.saat kan glukozu	140-199
-----------------------------	---------

Bozulmuş Açlık Glukozu(IFG)(**)

AKG(En az 8 saat açlığı takiben)	100-125
----------------------------------	---------

(*) Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile mg/dl olarak ölçülür.

(**)2006 yılı WHO/IDF raporunda normal AKG kesim noktasının 110mg/dl olarak korunması benimsenmiştir.

AKG:Açlık kan glukoz düzeyi **OGTT:**Oral Glukoz Tolerans Testi **IGT:**Impaired Glucose Tolerans
IFG:İmpaired Fasting Glukoz **WHO;** Dünya Sağlık Örgütü **IDF:**Uluslararası Diyabet Federasyonu

Tablo-2

Tablo-2 de görüldüğü gibi diyabet tanısı 3 yöntemle konulabilir. Çok ağır diyabet semptomlarının bulunduğu durumlar dışında, genellikle hangi yöntemle diyabet tanısı konulmuşsa daha sonraki bir gün diğer bir yöntemle tanı doğrulanmalıdır.

Venöz plazma ya da serum, tam kana göre hematokrit seviyesinden bağımsız olduğu ve dokuların maruz kaldığı interstisyel glukoz düzeyini yansıttığı için daha üstündür(Tam kan ve kapiller kan glukozu, plazma ya da serum glukozundan % 10-15 daha düşüktür).

Diyabetin klasik semptomları: poliüri, polidipsi, polifaji veya iştahsızlık, halsizlik, çabuk yorulma, ağız kuruluğu, noktüri dir. Daha az görülen semptomları ise; bulanık görme, açıklanamayan kilo kaybı, inatçı enfeksiyonlar, tekrarlayan mantar enfeksiyonlarıdır.

Açlık kan şekeri tek başına DM tanısı sağlıyorsa, oral glukoz tolerans testi (OGTT)'ne gerek yoktur. Eğer hastada semptomlar yok veya hafif var ise ve glisemi tanı sınırını zorluyor ise DM açısından yüksek risk taşıyan bireylerde belli aralıklarla OGTT yapılmalıdır. Tip1 DM tanısında yeri yoktur (2,5,27).(tablo-3)

OGTT'nin yapılışı ve yorumlanması;

Hasta testten 3 gün önce yeterli miktarda(en az 150-200gram karbonhidrat alacak şekilde) beslenmeli ve günlük mutad işlerini yapmalıdır. Testten önce en az 8 saat aç kalınmalı, karbonhidrat toleransını bozan ilaçlar en az 1 hafta öncesinden kesilmelidir(Oral kontraseptif ilaçlar 1 siklüs öncesinden bırakılmalıdır.).

Hastanın ağır stres, akut serebral ve kardiyak olaylar, uzun süreli inaktivite (sedanter yaşam) enfeksiyon gibi OGTT'yi etkileyebilecek bir sorununun olmamasına dikkat edilmelidir. Akut hastalıkların geçmesi beklenmelidir.

Hastanın sabah 0. dakikada kan örneği alınır ve takiben hastaya 75 gram glukoz (gebelerde farklı dozda) 250- 300 cc su içinde yaklaşık 5 dakikada içirilir. (Test öncesi ve sırasında su içilebilir, fakat yemek, çay, kahve, sigara gibi şeyler alınmaz.)

- Ailede DM hikâyesi
- Tarama testlerinde açlık kan şekerinin 100-126 mg/dL olması
- Gestasyonel diyabetin araştırılması amacıyla
- Reaktif hipoglisemiye uyan yakınması olan kişiler(bu kişilerde OGTT süresi daha uzun tutulur)
- Obeziteye eşlik eden diyabet veya glukoz tolerans bozukluğunun gösterilmesi (Metabolik sendrom düşünülen vakalarda)
- Açıklanamayan retinopati, nefropati, nöropati, erken ateroskleroz, hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, koroner arter hastalığı, periferik damar hastalığı, serebrovasküler hastalık ve özellikle bu patolojilere 50 yaşın altında rastlanması halinde
- Yüksek bir postprandial kan şekeri varsa
- Açlık kan şekeri normalken glukozüri olması
- Anamnezde spontan abortus, prematür doğum, ölü doğum, neonatal ölüm, büyük bebek (doğum ağırlığının 4 kg.ın üzerinde), hidramnios veya toksemi olan kadında hamilelik
- Otozomal dominant geçişli bir diyabet şekli olan ‘MODY tip’ diyabetli ailelerin bireylerinde
- Operasyon, stres, travma, infarktüs, serebral vasküler olaylar, kortikosteroid kullanımı esnasında anormal glikoz değerleri veya glikozüri görülenlerde (bu olaylar geçtikten sonra test yapılmalıdır.)

Tablo 3: OGTT Endikasyonları

Dünya Sağlık Örgütü’ne(WHO) göre glukoz verildikten 2 saat sonra kan örneği alınması yeterli olmaktadır(Daha önceden NDDG(Amerikan Ulusal Diyabet Veri Toplama Grubu)’nin önerdiği şekilde 2 saat süreyle 30 dakikada bir (30., 60., 90.,120. dk) kan örneği alınması kaldırılmıştır). Reaktif hipoglisemi düşünülen vakalarda test süresi 5 saat kadar uzatılmalıdır(tablo-4).

-Kan glukoz düzeyi (Venöz plazma glukozu(mg/dl))	Normal glukoz toleransı	Bozulmuş glukoz Tolernası (IGT)	Bozulmuş açlık glukozu (IFG)	Diabetes mellitus (DM)
Açlık	<110	<110	110-125	≥126
120.dkk	<140	140-199	<140	≥200

Tablo-4 WHO 1999 Kriterlerine göre OGTT yorumu(28)

ADA 2003 de yayınladığı kılavuzda açlık glukoz seviyesini 100'e çekmiştir.(29)

DM tanısında kullanılan diğer tanı yöntemleri;

DM'ün genellikle ayırıcı tanısında, erken tanısında, izleminde, insulin direncini belirlemede kullanılan testler başlıca 4 grupta kategorize edilir.

1)İmmunolojik testler;

Bu testler özellikle tip1 diyabetin prelinik dönemde belirlenmesi için kullanılsa da tip 1 Diyabet de rutin olarak ölçülmelerine gerek yoktur. LADA gibi otoimmün diyabet formlarının belirlenmesinde yararlanılabilir(30-31). Bunlar; a)Anti-glutamik asit dekarboksilaz

b)İnsulin otoantikoru(Insulin autoantibody:IAA)

c)Adacık hücresi sitoplazmik antikor(Islet cell antibody:ICA)

d)Anti-tirozin fosfotaz ve Anti-fogrin antikorları(IA2 ve IA2-B) dır.

2)Periferik insulin rezistansını belirleyen testler

Bu grupta yapılabilecek en basit testler plazma insulin, glukoz ve C peptid düzeylerine bakmaktır.(Bunlar indirekt yöntemler olup kalitatif testlerdir.) İnsülin (pM)/glisemi oranı (pM) >22 veya Glisemi (mg/dl)/insülin (mU/ml) oranı<6 veya İnsülin (pM)/c-peptid (pM) oranı>0.1 bulunması, hastada periferik insülin direnci olduğunu göstermektedir (32).İnsulin direncini direkt ve kantitatif olarak ölçen yöntemler ise şunlardır(33,34);

- 1.Homeostasis model assesment (HOMA)
- 2.Continuous infusion of glucose with model assestment(CIGMA)
- 3.Minimal model (sık aralıklı IVGTT)
- 4.Hiperglisemik ve öglisemik hiperinsulinemik klemp
- 5.insulin tolerans testi

3-Beta hücre stimulasyon testleri;

Beta hücrelerinin kan glukoz düzeyine yanıtını ve insulin rezervini gösteren testler olup bunlar:

- Glukagon ile C-peptid stimulasyon testi
- İntravenöz glukoz tolerans testi ve diğerleridir.

4-Diğer testler;

DM seyri ve komplikasyonlarında kullanılan, günlük pratikte pek kullanılmayan grubu oluşturur. Kapiller bazal membran kalınlığı, Glut(glukoz transporterleri), Amylin(Isled Amyloid Polipeptid) ölçümü gibi testlerdir.

SINIFLAMA

Daha önceden Ulusal Diyabet veri Grubu(NDDG)(1979 yılı) ve WHO'nun(1985yılı) yaptığı klinik sınıflamadan uzaklaşarak(35-36), 1997 yılında ADA'nın yaptığı ve bu zamana kadar geçerliliğini koruyan etiyojjiye yönelik sınıflama kabul görmüştür.(Daha önceki sınıflamalarda kullanılan insulin bağımlı(IDDM) ve insulin bağımsız (NIDDM) gibi sı vazgeçilerek bunun yerine tip1 ve tip2 DM terimleri gelmiştir.) Bu sınıflamada 4 klinik tip yer almakta, bunlarda üçü primer(tip1, tip2 ve gestasyonel), diğeri ise sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir.

Tablo 5- DM'nin etiyojjik sınıflaması(25-26)

I-Tip 1 DM(Genellikle mutlak insulin noksanlığına olan beta hücre yıkımı vardır.)

A)İmmün aracılıklı

bn

B)İdiopatik

II-Tip 2 DM (İnsulin direnci zemininde ilerleyen insülin sekresyon defekti ile karakterizedir.)

III- Gestasyonel DM (Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet)

IV-Diğer spesifik Diyabet tipler

a) **β-hücre fonksiyonunda genetik defektler**

- MODY 1(Kromozom 20,HNF-4α)
- MODY 2(Kromozom 7,glukokinaz)
- MODY 3(Kromozom 12,HNF-1 α)
- MODY 4(Kromozom 13,IPF-1)
- MODY 5(Kromozom 17,HNF 1β)
- MODY 6(Kromozom 2,Neuro D1)
- Mitokondriyal DNA 3243 mutasyonu
- Diğerleri

b) **İnsülin etkisinde ki genetik defektler**

- Tip A insülin rezistansı
- Rabson-Mendenhall Sendromu
- Lipoatrofik Diyabet
- Leprechaunism
- Diğerleri

c) **Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları**

- Pankreatit
- Travma / pankreatektomi
- Neoplazi
- Kistik Fibrozis
- Hemokromatozis
- Fibrokalküloz pankreatopati
- Diğerleri

d) Endokrinopatiler

- Akromegali
- Cushing Sendromu
- Glukagonoma
- Feokromasitoma
- Hipertiroidizm
- Somatostatinoma
- Aldosteronoma
- Diğerleri

e) İlaç veya kimyasal ajanlar

- Atipik antipsikotikler (Klozapine, Alanzapine, Quetiopine, Risperidon)
- Vakor
- Pentamidin
- Nikotirik Asit
- Glukokortikoidler
- Tiroid Hormonu
- Diazoksit
- β -adrenerjik agonistler
- Tiazidler
- Dilantin
- α -INF
- Antiviral ajanlar(Protease İnhibitörleri ;İndinavir, Saqunavir, Ritanavir, Nelfinavir)
- Diğerleri

f) İnfeksiyonlar

- Konjenital Rubella
- CMV
- Diğerleri

g) İmmün kaynaklı nadir diyabet formları

- Anti-insülin reseptör antikorları
- “Stiff man” sendromu
- Diğerleri

h) Diyabetle birlikte görülen diğer genetik sendromlar

- Down Sendromu
- Klinefelter Sendromu
- Turner Sendromu
- Wolfram Sendromu
- Friedreich ataksisi
- Huntington koresi
- Laurence-Moon-Biedl Sendromu
- Miyotonik distrofi
- Porfiria
- Prader-Willi Sendromu
- Alström Sendromu
- Diğerleri

Prediyabet

Daha önce ‘Sınırdaki diyabet’ ya da ‘Latent diyabet’ diye anılan IGT ve IFG artık prediyabet olarak kabul edilmektedir.(2006 WHO/IDF raporunda bunlar için ‘*Glukoz metabolizmasının ara(Intermedier)bozuklukları*’ terimini kullanılması tavsiye edilmesine rağmen 2007de ADA ve EASD ‘*prediyabet*’ teriminin değişmemesi gerektiğini savunmuştur.) Bu hastalar ileride diyabet geliştirme riski fazla olduğu için sınıflama da 5. tip olarak kabul görenler de vardır

IFG olan hastaların yaklaşık %50’sinde IGT varken, IGT’si olanların %20-30’unda aynı zamanda IFG mevcuttur. Hem IFG hem de IGT; DM ve kardiyovasküler hastalık gelişimi için risk faktörüdür(En yüksek risk aynı anda hem IFG hem de IGT olan vakalardır.). IGT, IFG’ye göre daha sık olduğu için DM gelişimi için daha iyi bir göstergedir. Yapılan DECODE çalışmasında(24)

IGT'nin, IFG'ye göre DM ve kardiyovaskuler hastalıklara bağlı mortalite ve toplam mortaliteyi daha iyi tahmin ettiği grlmtr.

Tip1 Diabetes mellitus

Mutlak insulin eksikliği vardır. Hastaların % 90'ında otoimmun(Tip 1A), %10 kadarında da non-otoimmun(Tip 1B) β -hücre yıkımı söz konusudur. Genelde 30 yaından önce balar(Okul ncesi(6 ya civarı), puberte(13 ya civarı) ve geç adolesan dönem (20 ya civarı) olmak üzere üç pik görülür.). Hiperglisemiye ilişkin semptomlar (poliüri, polidipsi, ağız kuruluğu....gibi) semptom ve bulgular aniden ortaya çıkar. Hastalar sıklıkla zayıf ya da normal kilodadır(Son yıllarda fenotip açısından tip2 DM benzeyen, obez kişilerde görülen '*Duble Diyabet*', '*Dual Diyabet*' veya '*Tip 3 Diyabet*' olarak da adlandırılan tip 1 Diyabet formu tanımlanmıştır.). Diyabetik ketoasidoza yatkındırlar.

1. Otoimmun kaynaklı diyabet; Genetik yatkınlığı bulunan kişilerde çevresel tetikleyici faktörlerin(virüsler, toksinler, emosyenel stres) etkisiyle otoimmunitete tetiklenir ve ilerleyici β -hücre rezervi % 80- 90 oranında azaldığı zaman klinik diyabet semptomları ortaya çıkar(Yıkım hızı kişiden kişiye değişkenlik gösterir.)(37). Immn hasarın belirleyicileri ICA, IAA, anti-GAD, tirozin fosfataz IA-2 ve IA-2 ototantikorlarıdır. Bu otoantikorların bir veya birkaçı, açlık hiperglisemisi ilk olarak saptandığında %85-90 hastada mevcuttur(38-39).

Hastalığın HLA DQA ve HLA B ile yakın ilişkisi vardır. Bu HLA-DR/DQ alelleri hastalığa predispozan veya koruyucu olabilir(40-41).

2. Idiopatik Diyabet; Otoimmunitenin dışındaki bazı nedenlere bağlı mutlak insulin eksikliği sonucu gelişir. Kanda otoantikorlar bulunmaz ve HLA ile ilişkisi yoktur. Bunların oğunluğu Afrika veya Asya orjinli olup insülin ihtiyacı değişkendir(42).

LADA (Latent Autoimmune Diabetes Adult) : Klasik tip 1 klinik manifestasyonunun aksine erişkinde yanlışlıkla tip 2 Diyabet tanısı konulacak

kadar yavaş seyreden otoimmün tip 1 Diyabet formudur. Hastaların çoğu genelde obez değildir ve aile anamnezlerinde belirgin özellik yoktur. Ayrıca anti-GAD ve ICA da pozitifdir(43).

Gestasyonel Diabetes mellitus(GDM)

İlk kez gebelik sırasında ortaya çıkan değişik derecelerde glukoz toleransızdır. Konsepsiyondan önce diyabet olduğu bilinen kadınlar bu sınıfa ait değildir. Tüm gebelerin % 2-10'unda görülür.(44)

Gebeliği ilk trimesterinde veya ilk yarısında açlık veya postprandiyal glukoz değerleri gebe olmayan kadınlardakinden daha düşüktür. Bu dönemde açlık veya postprandiyal glukoz düzeylerinin yüksek bulunması, diyabetin muhtemelen gebelikten önce başlamış olduğunu gösterir.

GDM araştırmasının gebeliğin 24-28. gebelik haftalarında yapılması gerekir. Ancak GDM riski yüksek ise (bunlar ileri yaş, ailede diyabet öyküsü, obezite, etnik köken, sigara, iri bebek doğurma öyküsü, kötü obstetrik öyküsü, önceki gebeliklerde glukoz intoleransıdır.) bu dönemi beklemeden araştırma yapılması önerilmektedir.

Açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dl veya rastlantısal plazma glukozu ≥ 200 mg/dl olan bir gebe kadında, hipergliseminin ertesi gün de doğrulanması durumunda diyabet tanısı konulur. Glisemi değeri bu değerlerin altında kalan orta ve yüksek riskli kadınlara 24-28. haftalarda tek veya iki aşamalı test önerilmektedir. Tek aşamalı testde ön tarama yapılmaksızın OGTT yapılır. İki aşamalı test de ise ilk önce 50 gram glukoz yüklemesi yapılır ve 1. saatteki kan şekeri bakılır ve sonuca göre OGTT yapılır. 1.saatteki kan şekerinde eşik değeri ≥ 140 mg/dl kabul edilirse GDM kadınların %80 ine tanı koymak mümkün iken, eşik değeri ≥ 130 mg/dl alınırsa bu oran %100 çıkar(45). OGTT 100 gram veya 75 gram ile yapılır. 75 gram OGTT değeri, anne ve fetus riskini belirlemede geçerli değildir(44)(tablo 6).

ADA kriterleri	açlık	1.saat	2.saat	3.saat
100 gram glukoz ile OGTT (≥2 değer tanı koydurur)	95	180	155	140
75 gram glukoz ile OGTT (≥2 değer tanı koydurur)	95	180	155	-

Tablo-6 GDM için ADA kriterleri

GDM'nin klinik olarak tanınması çok önemlidir, çünkü diyet, gerektiğinde insülin ve egzersiz tedavisi ve antepartum fetal denetim GDM'a bağlı perinatal mortalite ve morbitideyi azaltmaktadır(46).

Maternal glisemik durum doğumdan en az 6 hafta sonra tekrar değerlendirilmelidir. Normalse glisemik durumu değerlendirilmesi minimum 3 yıl ara ile yapılmalıdır. Vakaların çoğunluğunda glukoz regülasyonu doğumdan sonra normale döner ise de GDM'si olan kadınların % 50'sinde daha sonra takiplerinde tip 2 diyabet gelişmektedir(47).

MODY(Maturity-onset Diabetes of the young)

Beta hücre fonksiyonunda hastalığın meydana gelmesini sağlayan belirli genetik defektin mevcut olduğu MODY diyabet yeni sınıflama sisteminde 'diğer spesifik diyabet tipleri' arasında yer almaktadır(daha önceden tip2 DM alt grubu olarak görülmüş, ancak 1997 ADA kılavuzunda değiştirilmiştir), çünkü beta hücre disfonksiyonu mevcut olup insülinin etkisinde defekt yok veya minimaldir. Ayrıca tip2 diyabetin aksine, obezite ve insülin direnci görülmez. Tip1 diyabetin aksine otoimmün fenomen içermez. Temel klinik özellik 25 yaşından önce başlaması ve ketoasidoz olmamasıdır. C peptid düzeyleri yeterli olup en az 5 yıl insuline ihtiyaç duymaz.

MODY-2 ve MODY-3 en sık görülen mutasyonlardır. MODY'lerin çoğunu transkripsiyon faktörlerindeki mutasyonlar oluşturur. Transkripsiyon faktörlerinin mutasyonu ile beta hücre proliferasyon ve korunmasında azalma;

ya da apopitoz artışı ile beta hücre fonksiyonunda ilerleyici bozulma meydana gelmektedir(48-50).

METABOLİK SENDROM

Tip 2 diyabet ve prediyabet, çoğu durumda metabolik sendrom olarak bilinen altta yatan ciddi bozukluğun açığa çıkmış halidir. Fakat halen ortak kabul gören tek bir isimlendirilmesi yoktur ve literatürde çok sayıda Sendrom X, İnsülin rezistansı, Plurimetabolik Sendrom, Hormonal metabolik sendrom sendromu gibi sinonimleri kullanılmaktadır İnsülin direnci, glukoz intoleransı, hiperinsülinemi, artmış trigliserid ve azalmış HDL kolesterol ve hipertansiyonu kapsar.

Günümüzde metabolik sendrom(MetS) için en çok kabul gören tanı kriterleri World Health Organization (WHO-Dünya Salk Örgütü) ve US National Cholesterol Education Program–Adult Treatment Panel III [NCEP/ATP III (Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kolesterol Eğitim Program/Yetişkin Tedavi Paneli III)] kriterleridir(51). Ancak Nisan 2005’te IDF (International Diyabetes Federation) kriterleri üzerinde konsensüs sağlanmıştır.(Tablo-7)

Tablo-7 Metabolik sendrom(MetS) için en çok kabul gören tanı kriterleri

Kriterler	WHO-1999	NCEP ATPIII-2001 (JAMA 2001;285-2486-2497)	AACE/ADA2004 /American Assos.Of Cl Endocrinologist)	IDF-2005 Konsensus İnternational Diyabetes Federation)
Hipertansiyon	Mevcut antihipertansif ilaç kullanımı ve/veya KB>140/90 mmHg	HT tedavisi ve/veya KB≥130/85 mm Hg	NCEP ATP III ile aynı	≥130/85 mm Hg
Dislipidemi	Trigliserid>150 mg/dl ve /veya Erkek HDL<35 Kadın HDL<40 mg/dl	Trigliserid>150 mg/dl veya Erkek HDL<40 Kadın HDL<45 mg/dl	NCEP ATP III ile aynı	NCEP ATP III ile aynı
Obezite	BMI>30 ve/veya bel/kalça oranı erkeklerde 0,9 kadınlarda 0,85 den büyük olması	Bel çevresinin erkekde 102 cm, kadınlarda 88 cm'den daha geniş	ATPIII risk faktör tanımlamasına BMI> olarak alınmış	Bel çevresi E>94cm K>80cm
Glukoz	Tip 2 DM veya IFG veya IGT	Açlık kan glukozu≥ 110 mg/dl	Açlık kan glukozu≥ 100mg/dl	Açlık kan glukozu≥ 100mg/dl
Diğerleri	Mikroalbuminüri spot idrar (>20µg/min) veya (300>MAU>30mg/24h)		PCOS(Polikistik over sendromu)	
Tanı için gerekenler	Tip2 DM veya IFT/IGT ile birlikte en az 2 kriter. Eğer OGTT normale 3 kriter	≥3 tane kriter yeterlidir.	Abdominal obezite ile birlikte 2 kriterin bulunması gereklidir.	Abdominal obezite ile birlikte 2 kriterin bulunması gereklidir.

TİP2 DİYABETES MELLİTUS

Tip-2 DM en sık karşılaşılan endokrin metabolik bozukluklarından biridir ve gelişmiş ülkelerde çoğu populasyonda % 5- 10 oranında görülür(52). Mikro- ve makro anjiopatinin neden olduğu geç komplikasyonları sağlık ve ekonomi açısından ciddi yükler getirir. Diyabet körlük, böbrek yetmezliği ve alt ekstremitelerin amputasyonu gibi istenmeyen durumların oluşmasında majör etkenlerden biridir. Ayrıca tip 2 DM olan hastalarda kardiovasküler hastalık riski 3-5 kat artmıştır.

Genellikle hasta grubu 30 yaş üzeri obez veya kilolu olsa da son 10-15 yılda çocukluk ve adolesan çağlarında ortaya çıkan tip 2 diyabet vakalarında artış gözlemlenmiştir. Yüksek oranda bir genetik yatkınlık söz konusu olduğu tip 2 DM de hastalık genellikle sinsi başlangıçlıdır. Tip 2 diyabet hastaları ketoasidoza meyilli değildirler, fakat ciddi stres durumlarında(enfeksiyonlar, travma, ilaçlar veya cerrahi) ketoasidoz gelişebilir. Genellikle diyabetin makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonları birlikte bulunur. Hatta bazı durumlarda tanı anında mevcut olabilirler.

Tip 2 Diyabet Özellikleri

1. Güçlü bir genetik yatkınlık söz konusudur. Ailede genetik yoğunluk arttıkça, sonraki nesillerde diyabet riski artar ve hastalık daha erken yaşlarda görülmeye başlar.
2. Herhangi bir yaşta görülebilmemesine rağmen genellikle 30 yaşından sonra tanı konur(Özellikle 45 yaş üstü sıklığı artar). Bazı etnik gruplarda daha erken yaş da ortaya çıkabilir.
3. Hastalık genellikle sinsi başlangıçlıdır. Diyabetin klasik semptomları olmadan da ortaya çıkabilir. Çoğu kez de uzun süren bir asemptomatik dönemi vardır ve tesadüfen tanı konur.

4. Her ne kadar tanı anında hastaların yaklaşık %80'inde obezite hikayesi olsa da özellikle yaşlılarda tip 2 diyabet obez olmayanlarda da görülebilir.
5. Ketoasidoza meyilli değillerdir, fakat ciddi stres durumlarında (enfeksiyonlar, travma, ilaçlar, cerrahi gibi) veya ileriki dönemde beta hücre rezervi azaldığında ketoasidoz gelişebilir.
7. Genellikle diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları birlikte bulunur. Hatta bazı durumlarda tanı anında mevcut olabilirler.
8. Hem insülin sekresyonu hemde insülin etkisinde bozuklukla birlikte.

Tip-2 DM için risk faktörleri:

Primer korunma programlarının başarı ile uygulanabilmesi için risk faktörlerinin tanımlanması gereklidir. Ti 2 DM için risk faktörleri değiştirilebilir ve değiştirilemez olarak 2 başlık altında toplanabilir.

a) Değiştirilebilir risk faktörleri: Bunlar obezite, santral obezite, fiziksel aktivite yetersizliği, sigara, alkol kullanmama, düşük lifli gıdalarla beslenme, aşırı doymuş yağlar ile beslenmedir.

Boyko ve arkadaşları(53) intraabdominal yağ alanın diğer obesite ve yağ ölçüm tekniklerine göre daha ciddi bir belirteç olduğunu gösterdi. Van Dam ve arkadaşları(54) ise abdominal obesite ile hiperglisemi arasında güçlü bir ilişki olduğunu tespit ettiler.

b)Değiştirilemez risk faktörleri; Bunlar etnik köken, yaş, cinsiyet, genetik faktörler, tip2 DM açısından pozitif aile, gestasyonel diyabet öyküsü ve glikoz intolerans, hipertansiyon, dislipidemi, düşük doğum ağırlığı öyküsüdür(55-56).

Tip 2 DM taraması kimlere yapılmalıdır(43,57)?

1) Obez veya kilolu(BMI \geq 25 kg/m²) ve özellikle santral obezitesi(bel çevresi kadında >88cm, erkekte>102cm) olan kişilerde, 45 yaşından itibaren, 3 yılda bir, tercihen AKG ile diyabet taraması yapılmalıdır.

2) Ayrıca BMI \geq 25 kg/m² olan kişilerin, aşağıdaki risk gruplarından birine mensup olmaları halinde; daha genç yaşlardan itibaren ve daha sık araştırılmaları gerekir.

- a) Birinci derece yakınlarında DM olanlar
- b) Diyabet prevalansı yüksek etnik gruplara mensup kişiler
- c) İri bebek doğuran veya daha önce gestasyonel DM olanlar
- d) Hipertansif bireyler (kan basıncı \geq 140/90 mm Hg)
- e) Dislipidemikler (Trigliserid \geq 250 mg/dl veya HDL-kolesterol <35 mg/dl)
- f) Daha önce IFG veya IGT saptanan bireyler
- h) Polikistik over sendromu olan kadınlar
- ı) İnsulin direnci ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları(akantozis nigrikans) bulunan kişiler
- i) Koroner, periferik veya serebral vasküler hastalığı bulunanlar
- j) Sedanter yaşam süren ve fiziksel aktivitesi düşük olanlar
- k) Şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullananlar

Tip 2 DM patofizyolojisi

Tip 2 diyabetin klinik belirtileri çoğunlukla 40 yaşın üzerinde ortaya çıksa da ve artan vücut ağırlığı ile ilişkili olsa da, genetik faktörlerin patofizyolojisinde baskın rol oynadığı görülmektedir. İkizlerde çok yüksek bulunan uyum oranı, farklı sosyal çevrelerde büyütölseler bile, ikizlerden birinde tip 2 diyabet göröldüğünde diğesinde de sonraki yıllarda klinik olarak belirgin tip 2 diyabet gelişme olasılığının çok yüksek olduğu görölmüştür(58). Genetik predispozisyon bu nedenle major bir belirteçtir ve diyabetik fenotipin oluşmasında çevresel faktörlerden daha önemli olabilir. Bununla birlikte, yaşam tarzı ve diğere sosyal değışikliklerin oldukça büyük bir klinik önemi vardır. Bu faktörlerin hastalığın başlangıcı ve olası koruyucu stratejilerin uygulanma şansı üzerinde güçlü etkileri vardır.

Glikoz homeostazisi göz önüne alındığında, klinik açıdan aşikar tip 2 diyabet hastalık sürecinin farklı evrelerini temsil etmesi olası üç patofizyolojik fenomen ile karakterizedir:

- a) İnsülin duyarlılığında azalma veya insülin direnci
- b) Göreceli insülin yetersizliği ile birlikte pankreas beta- hücrelerinin fonksiyon bozukluğu
- c) Karaciğer de glikoz üretiminde artış.

Karaciğerde glukoz üretim artışının primer bozukluk olduğunu gösteren bulgular azdır.(Genel de tip2 DM'nin göreceli geç bir fenomenidir.) İnsülin eksikliği ve/veya insülin direnci ise asıl nedeni oluşturur. Fakat tip 2 DM' nin ortaya çıkışında insülin eksikliği ile seyreden beta hücre fonksiyon bozukluğundan veya insülin direncinden hangisinin primer olarak sorumlu olduğu güncel bir tartışma konusudur. İnsülin direncinin öncelikli ve ağırlıklı olduğuna inanılmakla birlikte son yıllarda pankreastan insülin salınım bozukluğunun da önemi giderek artmaktadır. Bunun yanında beta hücre fonksiyon bozukluğu ve insülin direnci arasında karşılıklı bir etkileşimin olduğu ve her ikisinin de patogeneizde birlikte rol aldığı da ileri sürülmektedir. Son yıllarda bunlara eklenen dördüncü bir görüş olarak primer defektin hiperinsülinemi olduğu ve insülin direncinin hiperinsülinemiye bağlı olarak oluştuğu hipotezi ortaya atılmıştır(59).

a) *İnsulin direnci ;*

İnsulin rezistansı ekzogen veya endojen insuline karşı normal biyolojik yanıtın bozulması olarak tanımlanır. Bilindiği gibi insulinin hedef dokuları karaciğer, kas, yağ dokusudur. İnsulin kas ve yağ dokusuna glukoz alınımı ve burada enerji kaynağı olarak depolanmasını sağlarken, karaciğerde glukoneogenezi ve glikejenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar. İnsulin direnci sonucunda kanda hiperglisemi gelişir. Hiperglisemiye kompanse etmek için beta hücresinden daha fazla insulin salgınır. Fakat beta hücreside

fonksiyonlarını kaybetmeye başlayınca, insülin salınım eksikliği ve sonuçta diyabet gelişir(60).İnsülin direncine göre diyabet gelişimi 4 evrede izlenmektedir.

1. Preklinik diyabet dönemi (Normoglisemik Hiperinsülinemik dönem)
2. Glukoz intolerans dönemi (Postprandiyal hiperglisemik hiperinsülinemik dönem)
3. Erken klinik diyabet dönemi (Hiperglisemik hiperinsülinemik dönem)
4. Klinik diyabet dönemi (Hiperglisemik hipoinsülinemik dönem)

a1) İnsülin Direncinin Anatomo-Patolojik Sınıflaması:

Tip2 DM'lilerde insülin ile uyarılmış glukoz kullanımında en önemli defekt, sağlıklı insanlarda glukoz kullanımının çoğunluğunun olduğu yer olan iskelet kasıdır. Özellikle öğün sonrası insülin direncinin ana kaynağıdır. Burada insülin direnci gelişmesine; fosforik asit artışı ve bunun sonucunda intra miyo selüler trigliserid artması, egzersiz ve vücut ağırlığı ile regüle olan yağ asit bağlayıcı proteinler(FABP) ve yağ asit transport proteinindeki değişiklikler, carnitine palmitoyltransferase(CPT-1) balansındaki bozukluklar ve uncoupling protein (UCP1-4) yapısındaki değişikliklerdir(61).

Günümüzde neredeyse endokrin bir organ olarak kabul ettiğimiz yağ dokusundan salınan serbest yağ asitleri ve adipositokinler (TNF- α , adinopektin, IL-6, leptin, agouti proetin rezistin vb.) obezite ve diyabet gelişiminde birçok mekanizmada rol oynamaktadırlar. Özellikle viseral yağ dokusu, subkutan yağ dokusuna göre insülin direnci gelişiminde önemli bir role sahiptir(62).

Karaciğer ise açlık durumunda insülin direncinin primer bölgesidir.

a2)İnsülin direncinde hücresel mekanizmalar

- 1)Pre-Reseptör düzeyde insülin direnci;

İnsulinin hedef hücresindeki spesifik reseptörüne bağlanmasından evvel pek çok mekanizmalar insulinin etkilerini değiştirebilir. Bunlar;

1a) Anormal beta hücre salgı ürünleri: Anormal defektif insulinler beta hücresinden salgılanabilir.

1b) Dolaşan insülin antagonistleri (Glukagon, kortizol gibi ürünler)

1c) İskelet kası morfolojisi ve kan akımında kapiller endotel hücresinde bozukluklar

2) Reseptör düzeyinde insülin direnci:

İnsülinin bağlanma defekti olup bu durumdan iki bozukluk sorumludur:

2a) Reseptör sayısının azalması

2b) Reseptör mutasyonları

3) Post-Reseptör düzeyinde insulin direnci:

3a) İnsülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinin azalması

3b) İnsülin reseptör sinyal ileti sisteminde anormalikler

3c) Glukoz transportunda azalma

3d) Glukoz fosforilasyonunda azalma

3e) Glukojen sentetaz aktivitesinde bozulma

3f) Glukoliz/glukoz oksidasyonundaki defektler şeklindedir.

İnsulin direncinin gelişiminde reseptör ve postreseptör düzeyindeki bozukluklar daha önemli ve sıklıkla karşımıza çıkan durumlardır(63).

b) Beta hücre fonksiyon bozukluğu(İnsulin sekresyon bozuklukları)

Diyabetik kişilerde birinci ve bazen de ikinci faz insülin salınımı azalmıştır. İlk bozulan faz 1. fazdır. Birinci faz insülin cevabı yokluğu postprandial erken dönemde plazma glukozunun regüle edilmesinde zorluk yaratmaktadır. Geç hiperinsülinemi ise hastalığın klinik aşikar hale gelmesinden önceki dönemlerde gözlenen reaktif hipogliseminin nedenidir. Açık glukoz

düzeyi 140 mg/dl'yi geçtiğinde ise beta hücrelerinin insülin salgılaması daha fazla artmaz ve açlık hiperglisemisi arttıkça insülin salgılaması da kademeli olarak azalmaya başlar. İnsülin salgısının azalmaya başladığı bu sırada hepatik glukoz üretimi artmaya başlayarak açlık glisemisinin yükselmesine büyük katkıda bulunur. 250–300 mg/dl arasındaki açlık glisemi düzeyinde ise insülin salgılanması ciddi olarak hızlanır. İnsülin direnci ile birlikte olsun veya olmasın eğer rölatif bir insülin eksikliği varsa Tip 2 diyabet kaçınılmazdır(2).

İnsülin salgılanmasında bozukluğa yol açan etyolojik faktörler şunlardır:

b1- İnsulin sekresyonunda defektler;

Preklinik dönemde varolan insülin direncinin normale göre daha fazla insülin salınarak aşılılmaya çalışılmasıyla normal glukoz tolerans sürdürülür. Birinci faz insülin salgısının kaybolması ile glukagonun hepatik glukoneogenezi arttırıcı etkisi belirginleşir. Bu arada ayrıca ikinci faz insülin salınmasında gecikme vardır. İkinci faz insülin salınmasında azalma ile de hepatik glukoz üretimi üzerindeki baskılayıcı etkisi azalır.

b2- Pulsatil insülin salgılanmasında bozukluk: Sağlıklı kişilerde gün içi insülin salınımı pulsatil özelliktedir. Günde 10-15 kez küçük amplitüdü insülin salınımları ve ayrıca her yemekten sonra büyük amplitüdü salınımlar yapar. Tip II diyabetin erken dönemlerinde küçük amplitüdü salınımlar kaybolurken ana salınımların da amplitüdüleri küçülür(64).

b3-Proinsulin ve proinsulin bağlamı peptidlerin salgılanmasındaki bozukluklar; İnsulinin etkisinin en fazla %5'ine sahip bu peptidlerin düzeyleri artmıştır(65).

b4-Glukoz toksisitesi; Hiperglisemi hem beta hücresi üzerine etki ederek insülin salgılanmasını hem de periferik dokularda insülin kullanılmasını azaltır. Plazma

Glukoz yoğunluğundaki devamlı 15 mg/dl' lik artış, insülin sekresyonunda %75 azalmaya neden olduğu gösterilmiştir(66).

b5-Lipotoksisite; Yüksek düzeyde serbest yağ asitlerine maruz kalma sonucunda beta hücrelerinde trigliserid birikerek apoptozise yol açmaktadır. Yağ asitlerinin aynı zamanda proinsülinin insüline çevrilmesinde rol alan enzimlerin posttranslasyonel işlemini de azaltmaktadır(67).

b6-İnsülin salgısını etkileyen çeşitli peptidler adacık amyloid polipeptid(Amilin); Yapı bakımından 'calcitonin related peptid' ile benzer olup beta hücrelerinde insülin ile beraber depolanıp ekskrete edilir. Son yapılan çalışmalarda tip2 DM patogenezinde önemli bir rol oynamadığını düşündürmektedir(68).

b7-Galanin; İnsülin salgılanmasını kötü yönde etkileyen bir hormon olan galanin tip 2 DM patogenezinde rolü açık değildir.

b8-İnkretinler; Gıda alımı sonrası insülin sekresyonun artmasına neden olan gastro-intestinal kaynaklı faktörlere 'inkretin'ler denir. Glukagon benzerin peptid-1(GLP-1), gastrik inhibe edici peptid 1(GIP) ve kolesistokinin bunlar arasındadır. Tip2 DM hastalarında OGTT sonrası GLP-1 sekresyonun bozulduğunu gösteren çalışmalar vardır(69).

c) Karaciğer de glikoz üretiminde artış:

Hepatik glukoz üretimindeki artış açlık kan şekerinin artmasına yol açar. Hatta açlık hiperglisemisinin tamamının karaciğer glukoz yapımındaki artışa bağlı olduğu kabul edilmektedir. Hepatik glukoneogenezdeki artışın kesin mekanizması bilinmemekle beraber insülin eksikliği, hepatik insülin direnci, hiperglukagonemi, laktat, amin, gliserol gibi glukoneogenetik prekürsörlerin

artışı glukoneogenezi arttırır. Hepatik glukoneogenez artışının diyabetiklerde primer bozukluk olduğunu gösteren pek az bulgu vardır. Bu faktörün sekonder olay olduğu ancak glukoz toksisitesini daha da arttırdığı düşünülmektedir (70).

TİP 2 DİYABETES MELLİTUS 'UN KOMPLİKASYONLARI

1. Akut komplikasyonlar :

1. Diyabetik ketoasidoz
2. Hiperosmolar hiperglisemik sendrom
3. Laktik asidoz
4. Hipoglisemi

2. Kronik komplikasyonlar:

1. Mikrovasküler Hastalıklar :

- Diyabetik nöropati
- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nefropati

2. Makrovasküler Hastalıklar:

- Koroner Arter Hastalığı
- Serebrovasküler Hastalıklar
- Periferik damar Hastalıklar

3. Diğerleri

1. Dermatolojik
2. Genitoüriner Bozukluklar (seksüel disfonksiyon, üropati)
3. Gastrointestinal Bozukluklar (gastroparezi, diare)

Diyabetin mikro ve makroanjyopatik süregelen komplikasyonların organ ve sistemlere yansması şu şekilde olabilir;

Göz; Diyabetik retinopati (vazoproliferatif veya makulopatik), Vitreus kanaması, Glokom, Katarakt, Oküler kas felci, Rubeozis iritis

Böbrek; İnterkapiler glomeruloskleroz (Kimmelstiel Wilson), Kr. Böbrek yetersizliği, Renal papiller nekroz, Kr. Pyelonefritis, Renovasküler hastalıklar ve hipertansiyon

Periferik sinir ve MSS; Somatik Diyabet nöropati, Otonom Diyabet nöropatisi, Diyabetik inmeler

Kardiyovasküler sistem; İskemik kalp hastalığı, Diyabetik kardiomyopati, Diyabetik periferik arter hastalığı, Diyabetik arterial organ beslenme bozukluğu

Deri ve bağ dokusu; Necrobiosis lipoidica Diabeticorum, Xanthoma Diabeticorum, Granuloma annulare, Frunkuloz, Mikotik enfeksiyonlar

Gebelik; İri bebek gelişimi insidensinde artış, Kongenital defekt (bebekte), Gebelikte miad gecikmesi, Neonetal hipoglisemi, Neonetal ölüm değerlerinde artış

Diyabetes Control an Complications Trial (DCCT) çalışmasının sonuçları ve deneysel çalışmalar, iyi bir glukoz kontrolünün diyabetin komplikasyonlarını azaltıcı etkisinin olduğunu göstermiştir. Uzun süreli olarak HbA1C düzeylerinin < %7.1 olması sonucu mikrovasküler komplikasyonlar retinopati, nöropati ve nefropati %50-70 oranında azalmıştır. Bu düzey makrovasküler komplikasyonlar yönünden de yararlı olmakla beraber mikrovasküler komplikasyonlara nazaran çok daha sınırlıdır(71).

Hiperglisemiye bağlı gelişen mikro ve makrovasküler komplikasyonu açıklamada dört hipotez pek çok yayında kabul görmüştür. Bunlar;

1. Polyol ağının aktivitesinin artması
2. İleri glikolizasyon son ürünlerinin(advanced glycation end products-AGEs) yapımının artması
3. Protein kinaz C aktivasyonunun artması
4. Hexosamine yolağının aktivitesinin artmasıdır.

Kronik hipergliseminin bu sonuçlara yol açmasında ilk basamak glikozillenmiş son ürünlerin (advanced glycation end products-AGEs) artışı önemli rol almaktadır. Oksidasyon ve glikasyon reaksiyonu sürdükçe yüksek derecede reaktif karbonil gruplarının oluşması irreversibl hale gelir. Yani inaktif metabolitler oluşamaz (deoksidifikasyon kaybı).

Glukoz alımı insüline bağımlı olan dokularda (lens, nöron, endotel) ise ancak glukoz sorbitole dönüştürülerek enerji için kullanılabilirdiğinden polyol yolunun aktivitesi artar. Hücre içinde biriken sorbitol çok yüksek su çekici özelliği ile hücre ödemi ve hasarına neden olur. Bu artan polioll aktivitesi, diğer taraftan dokularda miyoinositol azalmasına neden olur. Sonuçta lokal ödem ve irreversible paranodal demyelinizasyona yol açar.

Protein kinaz C, glukoz fosforilasyonunun anahtar enzimlerinden biridir. Yüksek glukoz konsantrasyonunda retina endotel hücrelerinde ve renal glomerulusta artmış, nöronda azalmış olarak bulunur. Protein kinaz C aktivitesi doku proliferasyonu ve anjiyogeneze yol açar. Kronik hiperglisemi sonucu oluşan AGE proteinleri arter duvarındaki kalınlaşmadan sorumludur. Bu AGE'ler ve lipoproteinler arteriyel duvardan immobilize olur ve köpük hücrelere taşınır. Interlökin-1, TNF, PDGF, IGF-1 birlikte intimal kalınlaşma, kollagen sentezinde artma aterosklerozun erken değişikliklerini başlatırlar (72,73).

DIYABETİK DİSLİPİDEMİ

Lipid ve lipoprotein metabolizması bozuklukları insülin direnci ve tip 2 diyabeti olan bireylerde kardiyovasküler riski arttırmaktadır. İnsülin dirençli bireylerde lipid bozukluklarının en önemli özelliği yüksek trigliserid düzeyleri ve düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL)- kolesterol düzeyleridir. Ayrıca LDL yapısında değişiklikler (trigliseridden zengin küçük yoğun LDL partikülleri) ve apolipoprotein (apo) B ve E'de artış gözlenir. Bütün lipoprotein sınıflarında glikasyon ve oksidasyon potansiyelinde artış olur ve lipid yapılarındaki değişiklikler katmerlenir. Bu değişiklikler hem tip I hem de tip II

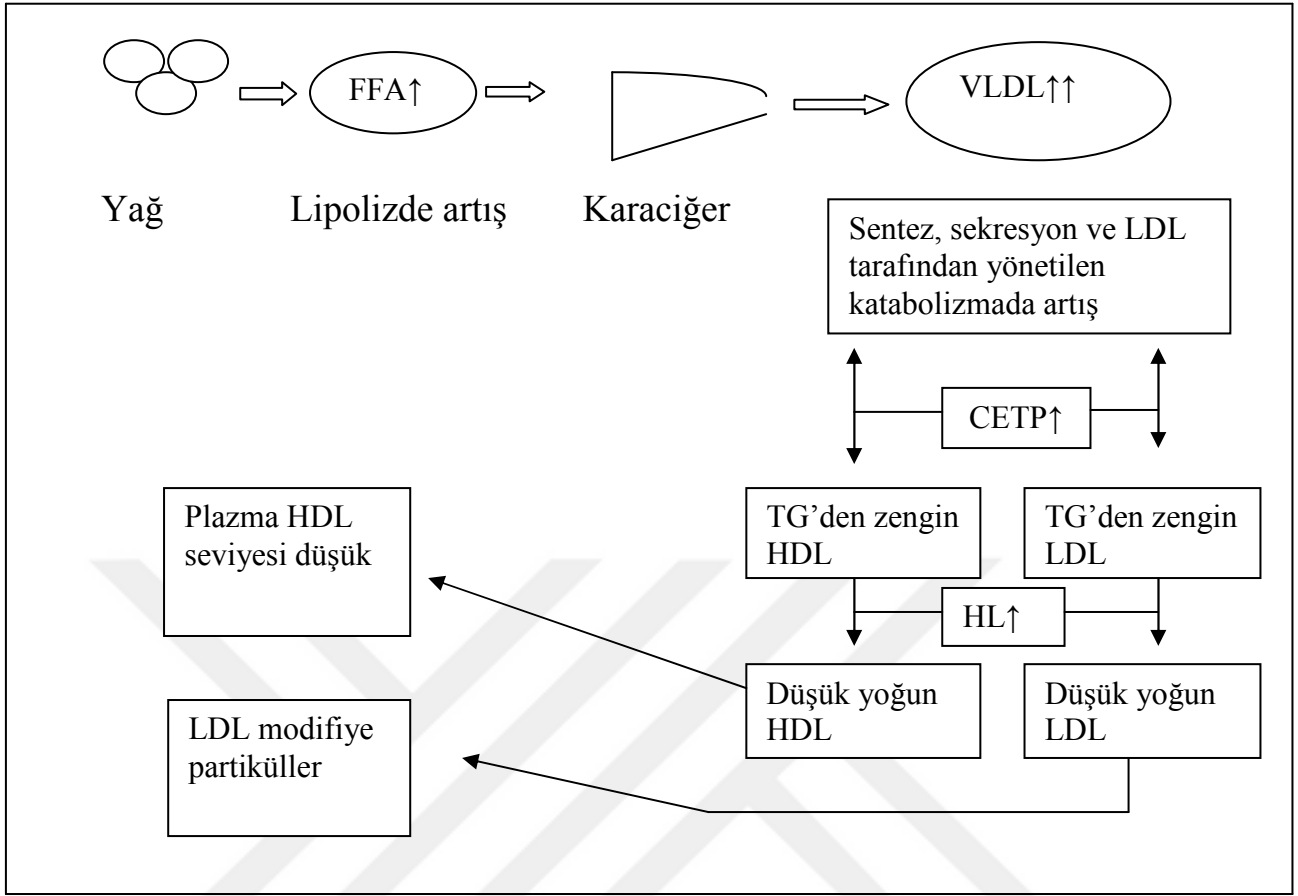
DM'de meydana gelebilir ve kötü metabolik kontrol ile aşırı derecede artarken, bunlardan geriye dönüş kısıtlı derecede olabilir. Dislipidemi, nefropati gelişmiş diyabetik bireylerde daha fazladır. ADA, dislipidemisi olan bireylerde (HDL \leq 35mg/dl ve/veya trigliserid düzeyi \geq 250 mg/dl) altta yatan bir glikoz intoleransı olup olmadığının OGTT ile araştırılmasını önermektedir(74).

Tip2 diyabetik hastalarda koroner arter hastalığı(KAH), serebrovasküler hastalıklar, periferik vasküler hastalıklar gibi makrovasküler hastalıklar, morbidite ve mortalite arasında ilk sırada yer almaktadır. Diyabetli hastaların ölümlerinin çoğunluğu kardiyovasküler hastalıklardan(KVH) olmaktadır(75) ve tip2 diyabetiklerde KVH riski 2-4 kat artmıştır(76).

Tip 2 diyabeti olan hastalarda dislipidemi çok yaygındır; teşhis esnasında ve prediyabetik dönemde dahi var olan bir durumdur. Rutin hipoglisemik tedaviye rağmen varlığını sürdürür ve ekspresyonu; cinsiyet, obezite, egzersiz düzeyi, diyet, alkol alımı, zayıf glisemik kontrol, sigara kullanımı, hipotiroidizm, böbrek ve karaciğer fonksiyonları, ailesel dislipidemi ve kullanılan ilaçlar gibi pek çok durumdan etkilenebilir(77,78).

Tip2 diyabette görülen dislipidemisinin merkezinde insülin direnci yer alır(78)(şekil 1). İnsülin varlığında hormon duyarlı lipazın inhibisyonunun azalması sonucunda, adipoz dokudan karaciğere serbest yağ asidi artışı artar. Yağ asitleri karaciğerde VLDL salgılanmasını ve üretimini uyarırlarken insülin direnci ve hiperinsülinemi de yağ asitlerini artırır. VLDL'nin karaciğerden output' unun artması postprandiyal dönemde de devam eder ve lipoprotein enzimi için şilomikronlarda taşınan eksojen olarak derive edilmiş trigliseridlerle rekabete girer. Sonuçta trigliseridden zengin lipoproteinlerde birikme olur ve postprandiyal lipemi uzar. Lipemi lipid transferinin artışını kolesterol ester transfer proteini üzerinden uyarır. Trigliseridden zengin lipoproteinler ve daha yüksek yoğunluklu lipoproteinler arasında kolesterol esteri için trigliserid alışverişi olur. Sonuç olarak LDL ve HDL trigliseridden zengin bir hale gelir ve

Şekil-1 Diyabetik Dislipideminin gelişimi



Diyabete dislipideminin gelişimi için gerekli basamaklar. Kolesterol ester transfer proteinin(CETP) VLDL'den HDL'ye trigliserid ve kolesterol değişimi için LDL transfer eder, böylece trigliseridten zengin HDL ve LDL partikülleri ortaya çıkar. Bu partiküller Hepatik Lipaz(HL) için substrattır. HL trigliseridleri böler ve düşük yoğunluklu HDL ve LDL ortaya çıkar

hepatik lipaz için substrat olur. Hepatik lipaz trigliseridi hidrolize ederek düşük yoğunluklu HDL ve düşük yoğunluklu LDL üretir. Düşük yoğunluklu HDL diğer HDL türlerine göre daha hızlı katabolize edilir. Bu durum düşük plazma HDL konsantrasyonlarına yol açar. Düşük yoğunluklu LDL oksijene daha duyarlıdır. Okside olan LDL ateroskleroz süreçlerinin çoğunda merkezde yer alır(79).

Diyabetik dislipidemi kısaca değindikten sonra diyabette lipoprotein metabolizmasını ayrı ayrı irdeleyelim.

Diyabette Lipoprotein Metabolizması;

Lipoproteinler plazmada çeşitli lipidleri ve proteinleri taşıyan küre şeklinde makromoleküler komplekslerdir. Hidrofobik trigliserid ve kolesteril

ester moleküller lipoproteinlerin merkezini(iç kısmını) oluşturur ve bu merkez amfipatik (hem hidrofobik hem hidrofilik) fosfolipitler ve proteinlerle kaplanmıştır. Yüzlerce ve binlerce trigliserid ve kolesterol ester molekülü farklı lipoproteinlerin iç kısmında taşınır. Apolipoproteinler lipoproteinlerin yüzeyinde bulunan proteinlerdir. Bunlar iç kısımdaki lipidlerin çözünür hale getirilmesine yardım etmekle kalmayıp, aynı zamanda plazmada plazmada lipid ve lipoprotein taşınmasının regulasyonunda kritik role sahiptirler. Apoprotein(apo) B100 karaciğer kökenli VLDL'ler, orta yoğunluklu lipoproteinler (IDL'ler) ve LDL'lerin salgılanması için gereklidir. Apo B48 ince barsaktan şilomikron salgılanması için gerekli olan kısaltılmış bir apo B100 biçimidir. Apo A1 HDL'lerde bulunan major yapısal proteindir(78).

a) Diyabette trigliserid ve VLDL ilişkisi

Diyabetik hastalarda en sık görülen lipoprotein anomalisi trigliseridden zengin lipoprotein artışıdır. Son çalışmalarda, diyabetik hastalardaki trigliserideminin, şilomikron artıklarındaki artış ve VLDL kolesterol partiküllerinin büyüklük dağılımının daha küçük ve yoğun partiküllere doğru bir kayma ile birlikte olduğu gösterilmiştir.

Yemek yedikten sonra besinlerdeki yağ(trigliserid) ve kolesterol ince barsak hücrelerince absorbe edilir ve lenfatik sisteme geçer. Buradan da inferior vena cava aracılığı ile sistemik dolaşıma giren olgunlaşmamış şilomikronların iç kısmına yerleşir. Yağ ve kas dokusunun kapiller yataklarında şilomikronlar lipoprotein lipaz(LpL) enzimi ile etkileşir; Şilomikronun iç kısmındaki trigliserid hidrolize olur, oluşan serbest yağ asitleri yağ hücreleri tarafından alınarak tekrar trigliseride dönüştürülür veya kas hücreleri tarafından alınarak enerji için kullanılabilir. Bu lipolitik süreçte trigliserid içeriğinin yaklaşık %75'ini kaybeden ürünler olan şilomikronların kalıntıları hepatositler üzerinde bulunan çeşitli reseptör yol-ağları ile etkileşir ve karaciğer tarafından hızla dolaşımdan uzaklaştırılırlar. Şilomikron kalıntılarının trigliseritlerini hidrolize eden hepatic trigliserid lipaz (HL) da kalıntıların uzaklaştırılmasında rol oynar.

LpL nin ılımlı bir biçimde azalmış olabileceği tip 2 diyabet hastalarında bozulmuş şilomikron ve şilomikron kalıntısı metabolizması gözlemlenmiştir(80).

Diyabet de hem VLDL kolesterol düzeyi artar hem de VLDL içeriğinde de değişiklikler oluşur. VLDL kompozisyonu; trigliseridden ve esterifiye olmayan kolesterolden zengin olup buda VLDL'nin büyük ve daha aterojenik olmasına neden olur. Diyabetlilerde ki VLDL, aşırı esterifiye olmamış kolesterol içerir buda kolesterol transportunu etkilemekte ve olasılıkla arter duvarındaki makrofajlar tarafından alınımı etkilemektedir. Diyabetli hastalarda ki VLDL' deki diğer farklılık apo E ve apo C miktarının değişim göstermesidir.

VLDL'nin aşırı üretilmesi artmış olan serbest yağ asidi ve glukoza bağlıdır. İnsulin direnci ve obezite de buna katkıda bulunan diğer faktörlerdir.(İnsulin direnci varlığında yağ dokusunda hormon duyarlı lipazın aktivitesi baskılanamaz ve bu nedenle yağ dokusundan FFA çıkışı artar. Bunlar karaciğere gelerek VLDL sentezini arttırır.)

Trigliseridden zengin lipoproteinler iki yolla metabolize olurlar. Bunlardan birincisi LpL aracılıklı diğeri ise reseptör aracılıklı yoldur. Diyabette LpL aktivitesi azalmasından dolayı trigliseridlerin katabolizması azalır ve trigliserid düzeyi yüksek olmasında bu yolda öneme sahiptir. Özellikle insulin tedavisi ile LpL aktivitesi artmaktadır.

Hipertrigliseridemi, tip 2 diyabette bazı önemli aterojenik mekanizmalarla ilişkilidir. Bazı trigliseridden zengin partiküller direkt olarak aterojeniktir ve artık partiküller olarak adlandırılırlar. Bu partiküller kolesterolden de zengindirler, apoprotein B ve C –III içerirler ve diyabette bir araya toplanarak birikirler(78). Bu partiküller nadir görülen tip III dislipidemide bir araya gelerek biriken partiküllerdir(artık partikül hastalığı veya geniş beta hastalığı) ve erken ve yaygın ateroskleroz ile ilişkilidirler(81).Hipertrigliseridemi, aynı zamanda tromboz ve koagülasyon ile ilişkilidir. Bu ilişki özellikle plazminojen aktivatör inhibitörü-1(82) düzeyinde artış, postprandial lipemi, HDL kolesterolde azalma

ve düşük yoğunluklu LDL oluşumunda artma gibi diğer lipoproteinlerin metabolizmasındaki önemli değişikliklerin merkezidir(83). Bu yüzden dislipoproteineminin, postprandiyal plazma lipid düzeylerinin yükselmesi de dahil olmak üzere altta yatan insülin duyarlılığı azalmasının erken ve duyarlı bir göstergesi olması muhtemeldir. Sonuç olarak; diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak, plazma trigliserid seviyelerinin, koroner kalp hastalığı (KKH) ile bir bağlantısı olduğu söylenebilir.

b)Diyabetiklerde LDL-kolesterol artışı ve ateroskleroz

Kolesterol ve koroner arter hastalığı(KAH) ilişkisinde asıl rol oynayan faktör LDL kolesteroldür ve diyabette de riskin önemli bir belirleyicisidir. İngiltere Prospektif Diyabet Çalışmasında(UK Prospective Diabetes Study-UKPDS), LDL kolesterol KAH'nın temel belirleyicisi olarak tespit edilmiştir(84). Düşük LDL konsantrasyonunu sahip popülasyonlarda da LDL kolesterol önemli bir risk faktördür(85). Çoklu Risk Faktörü Müdahale Çalışmasında(Multiple Risk Factors Intervention Study-MRFIT) taranan erkeklerin 12 yıllık izleminde kardiyovasküler ölüm mutlak riski; yaş, ırk, gelir durumu, serum kolesterol düzeyi, sistolik kan basıncı ve sigara kullanımı değişkenlerine göre düzeltildiğinde dahi diyabetli olgularda üç kat daha fazla bulunmuştur. Hem diyabeti olan hem de olmayan erkeklerde kardiyovasküler ölümler kolesterol düzeyleri arttıkça artmıştır. Bununla birlikte belirli bir kolesterol düzeyi için diyabeti olan erkekler, kardiyovasküler hastalık açısından iki ila üç kat daha fazla bulunmuştur. Bu gözlemler temel alındığında Stamler ve çalışma arkadaşları diyabet hastalığı söz konusu olduğunda, kolesterol düzeyleri de dahil olmak üzere, risk faktörlerinin kontrolü için sıkı ve yoğun müdahale gerektiği görüşünü ortaya atmışlardır(86).

Tip2 Diabetes mellitus de LDL- kolesterol normal veya hafif yüksek olsa bile LDL'nin patojenitesi değişmiştir(kalitatif değişiklikler mevcuttur). Hipertrigliseridemi varlığında küçük, yoğun, kolesterolden fakir, trigliseridden

zengin LDL'ler bulunur(VLDL, LDL'nin prekürsörü olduğu için LDL'yi etkilemektedir). Bu, LDL'leri normal büyüklükte ve kompozisyonda olan diyabeti olmayan kişilerle karşılaştırıldığında herhangi bir LDL kolesterol düzeyinde daha fazla LDL partikülünün olacağı anlamına gelir. Bu LDL paterni elektroforetik ayrışmada B paterni ve Ultrasantrifüjde de LDL 3 olarak adlandırılır(83). Ayrıca LDL apoprotein B, glikasyondan kolay etkilenir hale gelir ve bu durum LDL'nin reseptörüne olan affinitesinde azalmayla ve oksidatif modifikasyonlara daha kolay maruz kalması ile sonuçlanır. Ayrıca in vitro çalışmalarda LDL'nin bizzat kendisinin kimyasal değişmelerin (asetilasyon, oksidasyon, glikasyon) yanında LDL'nin reseptör dışı bir yolla arter duvarına oturmasını artırdığı gözlemlenmiştir. Bu özellikler vasküler riskte artışı meydana getirir(87).

Diyabetiklerde yüksek seviyelerde LDL ile ilgili bulguların eksikliğine rağmen, pek çok çalışmada daha iyi bir glisemik kontrol ile (muhtemelen ya da kısmen) bu lipoproteinin (reseptör artışı aracılığı ile LDL-K temizlenmesi sonucu) azalmasının sağlanabildiği gösterilmiştir.

c) Diyabetiklerde HDL-Kolesterol ilişkisi

HDL tüm lipoprotein sınıflarının en kompleksidir. HDL sentezine ait başlıca 3 kaynak bulunmaktadır. Bunlar; a) Karaciğer, olgunlaşmamış 'HDL' adı verilen bir apo-A1 fosfolipid diski salgılar. b) Bağırsaklar da küçük bir apoA1 'HDL' partikülünü doğrudan sentez edebilir. c) 'HDL' şilomikron ve VLDL 'den gelen yüzey maddesinden üretilir(HDL'lerin çoğu apo A-I ,apo AII ve apo A-VI apolipoproteinlerinin her birinin fosfolipitlerle bileşmesiyle oluşur). Pre beta HDL'ler olarak da adlandırılan yeni oluşan disk şeklindeki HDL'ler serbest hücrel kolesterolü kabul eden lipoproteinler olarak işlev görür ve revers kolesterol taşınmasında(kolesterolün vücuttan atılmak üzere periferik dokulardan karaciğere taşınması işlemi) ilk rol alan HDL partikülleridir. Hücredeki serbest kolesterolün apo A-1 e yönelmesine yakın zamanda

keşfedilen bir protein olan ABC-1(ATP-binding cassette protein 1) aracılık eder. Lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) tarafından katalize edilen bir reaksiyonda bir yağ asidi eklenmesi ile kolesterolün kolesteril esterine dönüştürülmesiyle HDL3 oluşur. HDL3 kolesterol esterlerini biriktirmeye devam eder ve ‘selektif uptake’ olarak adlandırılan bir süreçle kolesteril esterlerini karaciğere götürebilen HDL’’ye dönüşür(HDL-3 önce HDL-2’ye daha sonra HDL-1 ‘e çevrilir). Kolesteril esterlerinin HDL’den karaciğeri de içeren çeşitli organlara selektif uptake yoluyla (HDL partikülünün tamamı girmeksizin) dağıtılmasının HDL’nin avcı reseptör B-1 (SRB-1) olarak adlandırılan reseptörle etkileşiminin bir sonucu olduğu gösterilmiştir. HDL partikülünün hücrelere bütün olarak alınması bilinmeyen yollarla gerçekleşir. Son olarak, plazma HDL kolesteril esterleri; kolesteril ester transfer proteini (CETP) varlığında HDL partikülünden VLDL ve şilomikron partiküllerine hareket edebilir. LpL aktivitesi, VLDL ve şilomikronlardaki plazma trigliserid düzeylerini etkileyerek HDL düzeylerini ayarlayabilir. Hepatik Lipaz, partiküllerin yüzeylerindeki fosfolipitleri parçalayarak HDL düzeylerini etkileyebilir; bu da HDL’nin çözülmesine ve dolaşımında apo A-1 kaybına yol açar(88).

Diyabetlilerde HDL-K düzeyleri genellikle düşüktür. Trigliseridden zengin lipoproteinlerle ilişkisi ön planda olduğundan özellikle HDL-2 fraksiyonun da düşüş olmaktadır. Hipertrigliseridemi, iki yolla HDL’ yi düşürür. Birincisi LpL aktivitesinin azalmasına bağlı olarak lipolizdeki bozulmadır. Lipoliz sırasında ortaya çıkan remnantlar HDL’nin olgunlaşmasını sağlamaktadır. Lipoliz azalınca HDL’nin oluşumu için gerekli yüzey remnantları azalacaktır. İkinci neden ise trigliseridden zengin lipoproteinlerden CETP aracılığıyla HDL’ye transfer olan trigliseridler HDL’nin trigliserid içeriğini arttırır. Trigliseridden zengin HDL, hepatic lipaz aktivitesini arttırarak daha çok hidrolize edilmektedir. Ek olarak glikolize olan trigliseridden zengin HDL’nin ters kolesterol transportu da azalabilmektedir(89).

HDL'deki düşüş kadınlarda daha belirgindir. Kadınların KVH riski erkeklere göre bu nedenle daha fazladır. Çeşitli çalışmalarda, HDL-Kolesterol seviyelerdeki düşmelerin, diyabetli hastalardaki ateroskleroza eğilimi, diyabetik olmayanlara göre daha fazla arttırdığı tespit edilmiştir(83,86).

Diyabetik Dislipideminin Tanı ve Tedavisi

Diyabetik hastalarda dislipidemi saptandığında sekonder dislipidemi nedenlerinin etkileyip etkilemediği araştırılmalıdır.

Obezite, fiziksel inaktivite, sigara, aşırı karbonhidrat alımı ve anabolik steroidler, progestagenler, 1. ve 2. Jenerasyon beta bloker gibi ajanlara düşük HDL'ye neden olan sekonder sebepler iken; hipotiroidi, nefrotik sendrom, kronik karaciğer hastalığı, disglobulinemi ve antiretrovial ve antifungal ajan gibi ilaçlar ise sekonder LDL yüksekliği yapan etmenlerdir. Sekonder trigliserid yüksekliği yapan durumlar ise obezite, aşırı alkol alımı, gebelik, kronik renal yetmezlik, cushing sendromu ve 1. ve 2. Jenerasyon beta bloker, diüretikler, estrogenler, retinoik asid gibi ilaçlardır.

Tip 2 DM istenen LDL-K düzeyi < 100mg/dl ve HDL-K düzeyi>45 mg/dl, Trigliserid düzeyi<150 mg/dl, kolesterol düzeyi<200 mg/dl'dir.

ADA değişik risk durumlarına göre KVH riskini yüksek, orta ve düşük olarak belirlemiştir(tablo-8).

Risk	LDL-K	HDL-K	Trigliserid
Yüksek	>130	<35	>400
Borderline	100-129	35-45	200-399
Düşük	<100	>45	<200

Tablo-8 Değişik lipid düzeylerine göre risk durumu

Lipid hedefleri ve tedavi seçeneklerini NCEP ATP III(National Choleserol Education Panel Adult Panel III) 2001 de yayınladıktan sonra

yapılan HPS(Heart Proteciton Study), PROSPER(prospective Study of Pravastatin in the Elderly at risk), ASCOT-LLA(Anglo –Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid_Lowering Arm) ve birkaç büyük çalışmadan sonra NCEP III güncellenmiştir(tablo-9)(90).

Risk kategorisi	LDL-K hedefi	Terapotik Yaşam Biçimi Değişimi Başlama sınırı	İlaç Tedavisi
Yüksek risk KAH veya KAH risk değerleri* (10 yıllık risk>%20)	<100 mg/dl opsiyonel<70 mg/dl**	≥100 mg/dl***	≥100 mg/dl (<100 mg/dl: ilaç tedavisi)
Orta derecede risk ≥2 risk faktörü (10 yıllık risk:%10-20)	<130 mg/dl opsiyonel<100 mg/dl	≥130 mg/dl***	≥130 mg/dl (<100-129 mg/dl; ilaç tedavisi opsiyonu)

Tablo-9 NCEP ATPIII Güncellenmiş LDL- K hedefleri

*KAH risk eşdeğeri; Transient iskemik atak veya strok, karotid arter darlığı ve diyabet

**Opsiyonel LDL-K hedefi<70 mg/dl çok yüksek riskli hastalarda sigara içenlerde , metabolik sendromu, akut koroner sendrom, yüksekTG

***Yüksek veya orta derecede yüksek riskli olan hastalarda yaşam biçimine bağlı risk faktörleri olanlarda LDL-K düzeyinden bağımsız olarak yaşam biçim değişikliği

Erişkinde diyabetik dislipidemi tedavisinde öncelik sırası tablo 10’ de belirtilmiştir.

HEMOGLOBİN A1c (HbA1c)

Normal yetişkin hemoglobini(Hb), %97 HbA, yaklaşık %2,5 HbA2 ve %0,5’de HbF’den oluşur. Glikolize hemoglobin, glikozillenmiş hemoglobin, HbA1c veya HbA1 terimlerinin hepsi de ‘nonenzimatik’ olarak glukoz kalıntısı ilave edilmiş hemoglobini tanımlamak üzere kullanılmıştır. Ancak bu terimlerin birbiri yerine kullanılması hatalıdır. Glike hemoglobinler (GHb) HbA1 ve

I. LDL-K Düşürme
1.Seçenek; Statinler 2.Seçenek; Reçine veya fenofibrat
II. HDL-K Yükseltme
Yaşam biçimi değişikliği(kilo kaybı, sigarayı bırakma, fiziksel aktivite artışı) Nikotinic asit dikkatli kullanılarak veya fenofibratlar
III.Trigliserid Düşürme
a)İlk seçenek iyi glisemik kontrol b)Fibratlar ikinci seçenek c)LDL-K yüksekliği ile birlikte olan vakalarda yüksek dozda statin tedavisi
IV.Kombine Hiperlipidemi
1.Seçenek; iyi glisemik kontrol + yüksek doz statin 2.Seçenek; iyi glisemik kontrol + statin + fibrat 3.Seçenek; iyi glisemik kontrol + reçine + fibrat 4.Seçenek ;iyi glisemik kontrol + statin + nikotinic asit

Tablo-10 Erişkinde diyabetik dislipidemi tedavisinde öncelik sırası

glukoz eklenmiş diğer hemoglobinleri kapsar. GHb'nin büyük kısmını oluşturan HbA1; HbA1a(Hb A1a1ve Hb A1a2) Hb A1b ve HbA1c' den oluşur. HbA'nın beta zincirinin n-terminal(valinin) amino grubuna glukozun bağlanması ile oluşan dayanıklı yapı Hb A1c olarak tanımlanmıştır(91). Hb A1c, tüm glikozile hemoglobinlerin %80 ini oluşturur. Hb A1 a1 de, beta zincirinde fruktoz 1,6-difosfat vardır. Hb A1 a2 de, beta zincirinde glukoz 6-fosfat vardır. Glikasyon beta zincirinde lizin rediivisinde veya alfa zincirde de olabilir. Bunlar glikeHbA0 olarak tanımlanır ve yük ayrımına dayalı yöntemler ile tespit edilemez, borat affinite yöntemi ile belirlenir(92). Glikozillenmiş hemoglobinler ve referans aralıkları tablo-11 de verilmiştir(93).

Hemoglobin çeşitleri	Ortalama(%)	Referans aralığı(%)
Hb A1(A1 a+b+c)	6,5	5,0-8,0
HbA1c	4,5	4,0-6,0
Glike Hb(HbA1+HbA0)	5,5	4,5-7,0

Tablo-11 Glikozillenmiş hemoglobinler ve referans aralıkları

Günümüzde çoğu laboratuvar HbA1 ölçümünü gerçekleştirmektedir, ancak bu durum evrensel boyutta gerçekleşmemektedir. Ve Marshall bu tahlilin standardizasyonunun bir sorun olduğunu açığa çıkarmıştır(94). Rapor DCCT benzeri HbA1c tahlilinin kullanılması gerektiğini tavsiye etmektedir, çünkü bu çalışma ile komplikasyonlar arasındaki ilişki bakımından elde olan en iyi veriye sahiptir.

Glikozile Hb oranı, hiperglisemi ile doğru orantılı olduğu için diyabetik hastaların takibinde önemli bir parametredir. Ancak, glisemi düzeyini en doğru şekilde Hb A1b ve Hb A1c gösterir. Hb A1a1 ve A1a2 nin diyabetiklerdeki oranı, normal kişilerin oranına yakındır ve bunun için takipte kullanılmazlar. Pratikte daha kolay bakılması nedeni ile Hb A1c tercih edilir.

HbA1c eritrosit yarı ömrü ile ilişkili olmasından dolayı son 2-3 aylık dönemdeki ortalama kan glikozunu gösterir. Kan glikozundaki günlük veya kısa süreli oynamalar hakkında fikir vermemekle ve hipoglisemik atakları yansıtmamakla beraber, uzun süreli kontrolü değerlendirmede bugün için en iyi yoldur. Hastanın kooperasyonunu gerektirmeyen objektif bir ölçümdür. WHO ve ADA, metabolik kontrolü iyi tip 2 diyabetikliler için yılda 2 kez, metabolik kontrolü kötü tip 2 ve tip 1 diyabetiklerde ise her 3 ayda bir HbA1c ölçümü önermektedir. Son 6-8 haftadaki ortalama kan glikozu şu formülle hesaplanabilir:

$$\text{Ortalama kan glikozu} = (\text{HbA1c} \times 33,3) - 86$$

Hiperlipidemi, üremi ve anormal HbF varlığında(talasemi, myeloproliferatif hastalık, aplastik anemi, gebelik), aspirin alımında, alkolizmde yanıltıcı yüksek değerler, hemolitik anemi, HbS, HbC, HbD'li hastalarda ise yanlış olarak düşük değerler elde edilebilir.

Yapılan çoğu çalışma şunu göstermiştir ki; Artan HbA1c değeri ile lökosit adheransı azalır, eritrosit ve trombosit agregasyonu artar, eritrosit deformabilitesi gelişir ve bu da eritrosit ömrünü kısaltır. Ayrıca kan lipid

düzeyle ve kan basıncı yükselir. Yine HbA1c'si yüksek Diyabetik hastalarda kapiller bazal membran kalınlaşması daha fazla olmaktadır. Uzun süreli hiperglisemide protein içeriği olan LDL'de glikozillenir ve LDL reseptörüne bağlanmaz. Sonuçta kan LDL düzeyleri yükselir. Glikolize LDL daha ileri dönemde köpük hücre oluşumu ve dağılımını da hızlandırarak aterosklerozun her aşamasını hızlandırır. Glikolize olmuş hemoglobinin 2,3-difosfogliserat bağlama yeteneği azalır ve oksijene olan affinitesi artar. Sonuç olarak oksijen oranı yüksek olmasına rağmen dokuya oksijen veremez ve doku hipoksisi gelişir. Bu yüzden diyabetik hastalarda artan glikozillenme diyabetik komplikasyonlar ile ilişkilendirilmektedir.

Hb A1c de % 1'lik azalma diyabete bağlı olay gelişimini % 21, miyokart infarktüsü riskini % 14, mikrovasküler komplikasyonların oluşumunu % 37, periferik vasküler hastalık gelişim oranını % 43 azaltır. (95)

HbA1c düzeylerinde her % 1'lik artış kan glukoz düzeyinde 35 mg/dl değişiklik anlamını taşır. ADA, DM tedavisindeki HbA1c hedefinin % 7'nin altında olması gerektiğini önermektedir. Ancak şu unutulmamalıdır ki HbA1c düzeyi ölçümü, diyabetin tarama ve tanı testi değildir.

DIYABET ve ATEROSKLEROZ

Diyabetli olgularda ölümlerin yaklaşık %50'sine koroner kalp hastalığı neden olmaktadır ve yaşa göre düzeltilmiş mortalite, diyabeti olmayan kontrollere göre 2-4 kat artmıştır. Diyabette saptanan yüksek ateroskleroz riski, yalnızca klasik ateroskleroz risk faktörleri ile açıklanabilecek düzeyin çok üstündedir. Başta insülin direnci olmak üzere diyabette gözlenen çeşitli mekanizmaların ateroskleroz gelişiminde ki rolü üzerinde durulmaktadır.

a)Diyabet ve Endotel disfonksiyonu;

Aterogenez üzerinde en erken çıkan patoloji endotel disfonksiyonudur. Sağlıklı endotelde vazokonstriktür ile vazodilatatörler, büyüme inhibe veya

stimüle eden faktörler, prokoagulan ve koagulan maddeler arasında mevcut olan denge ateroskleroz gelişimini engeller.

Endotel de sentezlenen nitrik oksit(NO)'in diyabetik olgularda sentezinde ve tüm etkilerinde azalma olduğu bilinmektedir.(NO etkilerinden ADMA konusu anlatılırken bahsedilecektir.) Ayrıca diyabetlilerde endotel aktivasyonu gösteren VCAM ve sICAM gibi adezyon moleküllerinde ve endotelin-1 düzeylerinde artış olduğu da gösterilmiştir. Bunlar preDiyabet, İGT, obezite, ailesinde Diyabet olan sağlıklı kişilerde, hipertansiyon ve hipertrigliseridemi (plazma glukoz düzeyinden bağımsız olarak, insülin direncine paralel) olan insanlarda da artarak endotel disfonksiyonuna neden olurlar. Endotelden salınan prostasiklin düzeylerinde azalma olur. Tip2 DM' de insülin direncine bağlı olarak ve metabolik parametreler bozulmadan önce ortaya çıkan bir endotelyal disfonksiyon bulunmakta ve bu patoloji ateroskleroz sürecini başlatmaktadır(96).

Bozulmuş endotel disfonksiyonu, yalnızca ateroskleroz gelişiminin habercisi değildir. Aynı zamanda Tip 2 diyabetin erken evrelerinde bile görülebilmekte ve çoğunlukla mikroalbuminürinin de habercisi olmaktadır (97).

b)Enflamasyonun Rolü;

Diyabetik hastalarda CRP düzeyleri ile kardiyovasküler mortalite arasında saptanan güçlü ilişki ateroskleroz etiopatogenezinde enflamasyonun rolünü işaret etmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda enflamasyonu; enfeksiyonun daha çok tetiklendiği gösterilirken yapılan son çalışmalarda ise insülin direnci ile enflamatuvar göstergeler arasında güçlü bir ilişkinin olduğu saptanılmıştır.

İnsülin direnci varlığında yalnızca CRP değil, enflamasyonla ilişkili diğer göstergeler olan TNF-alfa, IL-6 ve fosfolipaz A2 düzeyleri yükselmekte, proenflamatur sitokinler artmakta, endotel aktivasyonu ve hasarı gelişmekte ve koagülasyon sistemi aktive olmaktadır. Enfeksiyonlar ve insülin direnci dışında enflamasyonu tetikleyen diğer faktör ise ileri glikasyon son ürünleridir(98).

c)İnsulin Direncinin Rolü;

İnsülin direnci gerek neden olduğu klinik tablolar aracılığı ile gerekse tek başına kalp damar sağlığını olumsuz yönde etkilemektedir. Çok sayıda prospektif çalışma da hiperinsülineminin non-diyabetik bireylerde koroner arter hastalığı için risk faktörü olduğu ortaya koymuştur (99). Bu birliktelik; obezite, dislipidemi, fiziksel inaktivite ve sigara kullanımı gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığından bağımsızdır. Tip 2 diyabetik hastalarda tip 1 diyabetiklere göre daha fazla oranda aterosklerotik damar hasarının tespit edilmesinin nedenlerinden biri hiperinsilünemi ve insülin direnci olabilir.

İnsülin NO aktivasyonu, protein sentezi, sitokinler ve ekstraselüler proteinlerin ekspresyonu gibi fonksiyonlar göstererek endotel hücrelerini ve düz kas hücrelerini etkiler. Esas olarak insulinin fizyolojik etkisi antiaterojeniktir. İnsülin direnci varlığında ise özellikle NO yapımını etkilenir ve insulinin vazodilatatör etkisi azalır. İnsülin direnci Tip 2 DM ve obeziteden bağımsız olarak kan basıncını arttırıcı etki göstermektedir (100) İnsülin; glikoz ve lipid metabolizması ile kan akımı bozukluğu yaparak, sempatik sistemin etkinliğini arttırarak, iyon pompasının bozukluğuna sebep olarak, böbrekten Na ve su reabsorbsiyonunu artırarak ve büyüme faktörlerinin uyararak HT'a neden olur.

İnsulin direnci ve diyabetin, tromboz ve fibrinoliz üzerindeki potansiyel etkileri şunlardır(101);

1) Prostaglandin E2, prostaglandin F2, tromboksan A2, tromboksan B2 sentezinin artması; prostaglandin I2 sentezinin azalması sonucu trombosit agregasyonunda artma

2) Trombosit cAMP ve cGMP düzeyinde artma

3) Fibrinojen düzeyinde artma, t-PA aktivitesinin azalması

4) Beta trombomodulin ve platelet faktör-4 düzeylerinde artma

5) Faktör V,VII ve VIII düzeylerinde artma, antitrombin aktivitesinde azalma

6) Plazminojen aktivatör inhibitör-1 düzeyinde artma

7) Endotel hücrelerinde sentezi hızlanan Von Willebrand Faktör ve endotel kökenli gevşetici faktör (Mikrotrombüs oluşumunu kolaylaştırır.)

8) Kan viskozitesinin artması

d) Renin-Anjiotensin-Aldosteron(RAAS) Sisteminin Rolü;

Vasküler RAAS aktivasyonu da insulin direnci ile ilişki göstermekte, anjiotensin II(Aj-2) iskelet kasında glukoz tüketimini azaltmaktadır. Aj-2 endotel hücresinde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırdığı, NO sentezini azalttığı ve ayrıca NF-κB(enflamasyonda etkili) aktive etmektedir. ACE inhibitörleri, ve Anjiotensin reseptör blokerleri Diyabetik olgularda hipertansiyondan bağımsız olarak kardiyovasküler mortaliteyi azaltıcı etkileri olduğu bilinmektedir(102).

e) İleri Glikasyon Son Ürünlerinin Rolü;

Diyabetik olgularda organizma toksik sınırlardaki glukozu düşürmeye yönelik çeşitli uyum reaksiyonları gösterir. Non enzimatik glikozilasyon reaksiyonları ve oksidatif özellikteki ileri glikasyon son ürünlerinin(AGE) oluşumu bu uyum reaksiyonlarından bir grubunu oluşturmaktadır. Bu AGE'ler özellikle bağ dokusu matriksinin ve bazal membranın uzun ömürlü yapısal proteinlerini tutmakla kalmaz, lipoproteinler gibi kısa ömürlü protein bileşiklerini de etkiler. Glukozile LDL' nin yarı ömrü uzamakta ve monosit – makrofaj tarafından alımını takiben hücre içi kolesteril-ester oluşumunu hızlandırmaktadır. Bu partiküller oksidasyona daha fazla duyarlı olup aterosklero gelişimini hızlandırır.

AGE ürünleri vasküler matriks hücreleri(endotel, düz kas...), makrofaj, lenfosit ve nöronlardaki AGE reseptörüne(RAGE) bağlanır. Bunlarda IGF-1, IL-1, TNF-α gibi sitokinlerin, endotelin-1 ve çeşitli prokoagulan faktörlerinin sentezi tetiklemekte, PDGF, FGF, EGF, VEGF gibi büyüme faktörleri aktive

olmaktadır. AGE bileşikleri ayrıca serbest oksijen ve NO radikallerinin yapımını arttırarak oksidatif stresi ortaya çıkarmaktadır(103).

f)Genetik Faktörlerin rolü;

Diyabetik hastalarda endotel disfonksiyonu ve ve ateroskleroz gelişiminde vaskuler fonksiyonları kontrol eden bazı genetik faktörlerin rol aldığı düşünülmektedir. Örneğin ec-NOS 4a/b polimorfizminin NO sentezinde azalmaya yol açtığı bildirilmiştir. Ancak, bu konu henüz kesin olarak aydınlatılmış değildir.

Özetle tip 2 diyabetik hastalarda ateroskleroz gelişiminden sorumlu mekanizmalar, oldukça kompleks ve karşılıklı etkileşim gösterir niteliktedir. Endotel disfonksiyonu en erken ortaya çıkan patoloji gibi görünmekte ve insulin direnci tetiği çeken asıl faktör olarak karşımıza çıkmaktadır.

ULTRASONOGRAFİK OLARAK KAROTİD ATEROSKLEROZUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

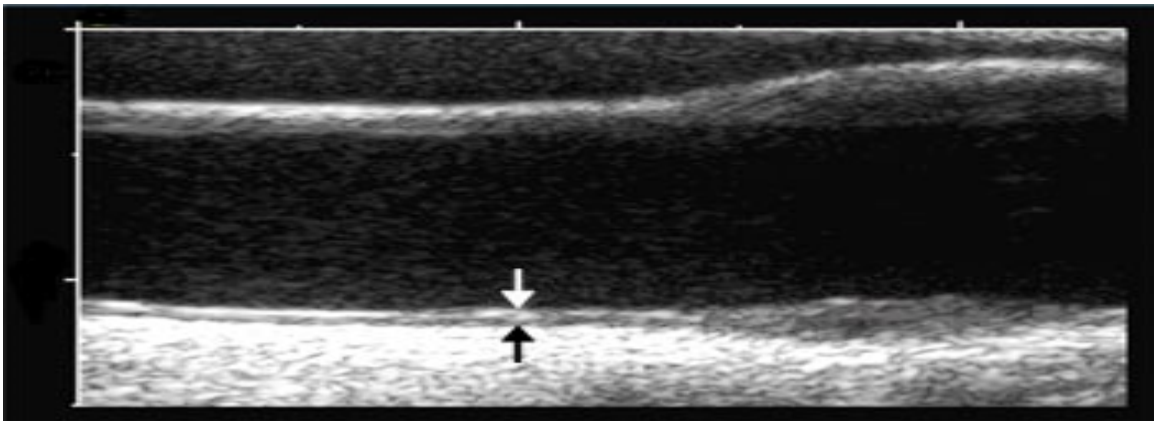
Karotid arter intima-media kalınlığı(IMK) yetişkinlerde jeneralize aterosklerozun bir belirtecidir. Koroner arter hastalığının şiddetiyle iyi koreledir ve gelecekteki kardiyovaskuler hastalıkları iyi predikte etmektedir(Erken ateroskleroz tespitinde çok önemli bir yere sahiptir)(104). Ultrasonografi (USG) ile aterosklerozun her safhası tespit edilip takip edilebilmektedir. Bu açıdan ucuz ve noninvazif bir yöntemdir. Büyük arteryel bir sahada tespit edilmiş aterosklerozu olan hastalarda başka bir geniş arter alanında ateroskleroz bulunması yüksek olasılıktır. USG ile karotid arter intima-media kalınlığı (İMK) ölçümü genel ateroskleroz yükü hakkında fikir verir(105,106). B-mod USG epidemiyolojik çalışmalarda aterosklerozu belirlemede sıkça kullanılan ve aterosklerozu iyi gösterdiğine inanılan bir yöntemdir.

Karotid arter İMK'nin aterosklerozun risk faktörleriyle(LDL, sigara, diyabet, hipertansiyon, kan basıncı, lökosit değerleri, fibrinojen, HDL, Trigliserid,) belirgin bir ilişkisi gösterilmiştir. (106)

Artmış karotid arter İMK daha önce bilinen herhangi bir koroner ve serebrovasküler hastalığı olmayanlarda artmış myokard enfarktüsü ve serebrovasküler olaylarla ilişkili bulunmuştur(106-108). Kardiyovasküler hastalık risk değerlendirmesinde algoritma ya İMK dahil edilebilir.

Diyabetik hastalarda aterosklerotik tutulum daha yaygın olup, ateroskleroz gelişimi daha erken yaşlarda görülür(109). Erkeklerde karotid arter İMK artış 10 yıl daha erken olmaktadır. Diyabetiklerde diyabetik olmayanlara kıyasla daha yüksek karotid arter İMK değerleri tespit edilmiştir(104). Çalışmalarda B-Mod USG ile karotid arter İMK ölçümü ölümcül olmayan koroner kalp hastalıkları insidansını belirlemede iyi bir yöntem olduğu savunulmuştur(104,110).

Normal karotid duvarında birbirine paralel iki tane ekojenik çizgi ve bunların ortasında hipo veya anekojen alan bulunur. Damar lümenine komşu birinci ekojenik çizgi intima-media interfazını, ikinci ekojen çizgi adventisyayı, aradaki hipo veya anekojen alan media-adventisya interfazını gösterir. Bu çizgiler arasındaki uzaklık intima – media kalınlığını gösterir(Resim-1)(31).Bazı çalışmalar göre intima-media kalınlığının 0.8 mm., bazılarında göre ise 1.2 mm.' den fazla olması anormal olarak kabul edilmektedir



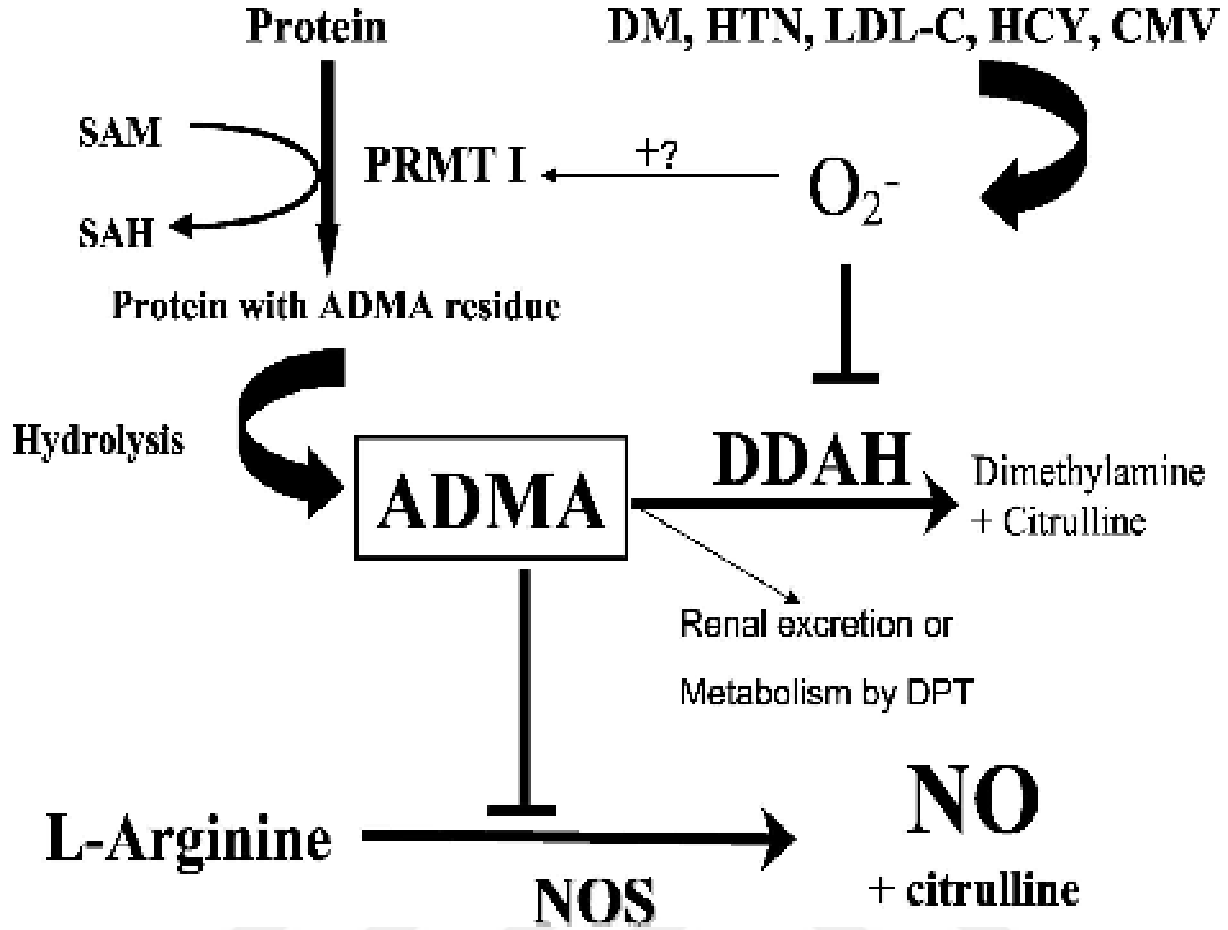
Resim-1 İntima media kalınlığı

ASİMETRİK DİMETİLARJİNİN (ADMA)

NG-monometil-L-arjinin (L-NMMA) ve asimetric NG, NG-dimetil-L-arjinin (ADMA) olmak üzere iki tip endojen NO sentetaz inhibitörü vardır. Dolaşan konsantrasyonu L-NMMA'dan 10 kat fazla olan ADMA, insanda NO biyosentezinin majör inhibitörüdür. ADMA endojen nitrik oksit sentaz(NOS) inhibitörüdür. ADMA, nitrik oksit oluşum hızını düzenler. NOS'un vücuttaki fonksiyonu, L-Arginin'den nitrik oksit sentezinin sağlanmasıdır(112). Vasküler endotelde gerçekleşen bu reaksiyonda ADMA, NOS aktivitesini inhibe ederek L-Argininin hücre içine alınımını engeller. Güçlü vazodilatör etkisi olan nitrik oksit (NO); platelet agregasyonu, lökosit migrasyonu, hücrel adezyon ve vasküler düz kas proliferasyonunu inhibe eder(113,114). NO'nun fonksiyonu; vasküler homeostazın sağlanmasıdır. Ortamda NO azaldığında, endotel homeostaz vazokonstrüksiyon lehine bozulur ve endotelial disfonksiyon başlar(115).

ADMA, argininin posttranslasyonel metilasyonunun ardından hidrolizi ile oluşur. Klirensi böbrekler yoluyla olur. ADMA birikimi ilk olarak renal yetmezlikli hastalarda bildirilmiştir(116). Böbrek yetmezliğinde, ADMA klirensinin azalması ile endotel vazodilatör disfonksiyonun başlamaktadır (117). ADMA'nın stereoizomeri Simetrik Dimetilarginin (SDMA) eşit miktarlarda olsa bile bu NO oluşum reaksiyonunu engellemektedir. Dimetil-arginin Dimetilaminohidrolaz (DDAH), ADMA'nın klirensinde görevlidir. DDAH ile ADMA, L-Sitrullin ve dimetilamine metabolize olur (118). Farklı renal hücrelerde NOS ile beraber gösterilmiştir. İnvitro hiperglisemide bu enzimin aktivitesinin azalması vasküler düz kas tonusu ve endoteli bozar ve ADMA düzeylerinin artışına yol açar (119).

Antioksidanlar, ADMA yıkılımını hızlandırmaktadır. Medikal tedavide ADMA'yı azaltan ajanlar olarak; L-Arginin, folik asit, vitamin B6 ve B12 kullanılmaktadır. Ayrıca oksidan stresi azaltan egzersiz gibi diğer durumların da



Şekil-2 ADMA metabolizması ve etkileri

SAM; S Adenozil L-Metiyonin SAH; S Adenozil L-Homosistein NOS; Nitrik Oksid Sentetaz
 PRMT; Proteinin arjinin N metil transferaz DDAH; Dimetilaminhidrolaz DM; Diabetes Mellitus
 HTN; Hipertansiyon LDL-C; LDL-kolesterol HCY; Hiperhomosisteinemi CMV; CytoMegalovirus

ADMA'yı azalttığı düşünülmektedir. Ayrıca ACE inhibitörleri ve doğal östrojen replasman tedavileri persistan ADMA yüksekliğinde etkilidir.(120-121).

Hiperhomosisteinemide de ADMA yükselmektedir (122). Folik asid hiperhomosisteinemili hastalarda hem ADMA hem de arjinin seviyesini düşürür.(123).

Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda intraarteryel ADMA verilmesinin brakial arterde vazokonstrüksiyona yol açtığı gösterilmiştir(124).

ADMA metabolizması şekil-2 de özetlenmiştir. Tablo-12 de de ADMA'nın yükseldiği durumlar gösterilmiştir

1. Kardiyovasküler Sistem Hastalıkları (akut koroner olaylar, esansiyel hipertansiyon, hiperkolosteremi, hiperhomosisteinemi, konjestif kalp yetmezliği)
2. Diabetes mellitus
3. İnsülin rezistansı ve metabolik sendrom
4. Hipertroidizm
5. Kronik böbrek yetmezliği
6. Multiple organ yetmezlikleri
7. Düşük serum folik asit ve yüksek serum homosistein
8. 75-100 yaş arasında akut koroner olayların olduğu yaşlı bireyler
9. Preeklampsi
10. Erektile Disfonksiyon

Tablo-12; ADMA'nın yükseldiği durumlar

Hipertansiyon ve ADMA;

Hipertansif hastalarda yapılan çalışmalarda normotansif sağlıklı kontrollere göre yüksek plazma ADMA ve L-arjinin düzeyleri ve ADMA ile brakial arter kan akımı artışı arasında kuvvetli ve negatif bir ilişki rapor edilmiştir(125). Sonuç olarak yazarlar ADMA ve L-arjininin endotel fonksiyonu ile ters ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır. Achan ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada sağlıklı bireylere düşük dozda intravenöz ADMA verildiğinde kalp hızında azalma, kardiyak outputta ve kan basıncında artma gözlemlenmiştir(126).

Hiperlipidemi ve ADMA;

Hiperkolesterolemili hastalarda yapılan çalışmalarda artmış ADMA düzeyleri saptanmıştır(127,128). Bunlardan birinde hiperkolesterolemili bireylerde metionin yüklenmesi sonucu gelişen hiperhomosisteinematik ortamda ADMA düzeyinin ortalama 2,03 $\mu\text{mol/l}$ arttığı ve ADMA'nın endotel disfonksiyonu ile anlamlı derecede ilişkili olduğu rapor edilmiştir(128). Bu hastalarda ADMA artışının sebebi olarak metiltransferaz aktivitesinin LDL kolesterol yoluyla artması öne sürülmektedir(129). Ayrıca endotel hücrelerde yapılan in vitro bir çalışmada da okside LDL komponentlerinden birinin DDAH aktivitesini azaltarak ADMA düzeyini artırabileceği söylenmektedir(130).

Obesite ve ADMA;

Obesite, sigara gibi ciddi kardiyovasküler hastalık risk faktörleri ile plazma ADMA düzeyleri arasında ilişki gösterilmiştir.

Gastroplastik cerrahi sonrası morbid obezlerde yapılan bir çalışmada, kilo vermeden önce ve kontrollere göre plazma ADMA düzeyleri arasında kuvvetli ilişki gösterilmiştir (131). Ülkemizden bir çalışmada ise plazma ADMA düzeyi morbid obez hastalarda anlamlı şekilde yüksek bulunmuş ve gastrik bant operasyonu sonrası gelişen kilo verimiyle anlamlı düşüşler bildirilmiştir(173).

Eid ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; obesite, sigara ve ADMA ilişkisi incelenmiştir. Yaş ortalaması 70 olan 563 yüksek riskli hastanın, ADMA düzeyi ve L-Arginin/ADMA oranı arasında ciddi metabolik risk faktörleriyle korelasyonunun yüksek çıktığı gösterilmiştir(132).

Böbrek yetmezliği ve ADMA

ADMA ile ilgili değineceğimiz bir başka hastalık grubu böbrek yetmezliğidir. 221 kronik böbrek yetmezliği olan bir hasta grubunda yapılan bir çalışmada, serum ADMA ve SDMA düzeylerinin yükseldiği, ancak bu artışın kardiyovasküler olay gelişimi ile pozitif korele olmadığı düşünülmüştür (133). Bununla birlikte, böbrek yetmezliği olan 131 hasta ve mortalite arasında ilişki gösterilmiştir (134). 246 dializ hastasında yapılan bir başka çalışmada ise ADMA'nın C-reaktif protein (CRP) ve β -natriüretik Peptid (BNP) ile birlikte aterosklerotik komplikasyonların önlenmesi ve saptanmasında kullanılabileceği düşünülmüştür (135).

Periferal arteriyel hastalık ve ADMA

Periferal arteriyel hastalık ve kronik hiperhomosisteinemi hastalarda endotel disfonksiyonunda ADMA'nın potansiyel rolünün araştırıldığı bir çalışmada; 76 hasta üzerinde plazma total homosistein, ADMA, total kolesterol, DM, sigara, sistolik kan basıncı arasındaki ilişki bulunmuştur. Ayrıca Akım Bağımlı Dilatasyon (yüksek rezolüsyonlu radial arter ultrasonu) ile regresyonu

yapıldığında anlamlı ilişki bulunmuştur. ACE inhibitörleri ve At1 reseptör blokörlerinin ADMA ve Arg/ADMA oranını azalttığı gösterilmiştir (136).

Yaşlılar ve ADMA

Yaşlılarla ilgili, aterosklerotik hastalıkların ciddiyeti ile ADMA arasında bir ilişki gösterilemese de, artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkisi gösterilmiştir. Yaşlanmanın renal hemodinamiklerin değişimine eşlik ettiği post glomerüler damarların zayıflaması ile renovasküler tonusunun artışı sonucu, yaşlılarda NO'nun azalması kan basıncı artışı ve renovasküler dirence neden olmaktadır(137).

Tiroid disfonksiyonu ve ADMA

Hem hipertiroidili hem de hipotiroidili hastaları içeren bir makalede plazma ADMA düzeyleri her iki grupta da kontrole göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur(138). Başka bir çalışmada ise ADMA düzeyleri hipotiroid hastalarda normalken hipertiroid hastalarda artmış olarak saptanmıştır(139). Ayrıca bu çalışmada tüm hastalar değerlendirmeye alındığında ADMA ile serbest T4 arasında anlamlı korelasyon rapor edilmiştir. Subklinik hipotiroidide ise yüksek ADMA düzeyleri görüldüğü ve L-tiroksin tedavisi ile normale döndüğü bildirilmiştir(140).

Metabolik Sendrom

İnsülin direcinin temel mekanizma olduğu metabolik sendromda, ADMA artışının metabolik sendrom komponentleriyle olan yakın ilişkisi ADMA'nın insülin rezistans sendromu patogenezinde önemli bir nokta olduğu görüşünü ön plana çıkarmaktadır(141).Fakat metabolik sendromlu hastalarda yapılan çok yeni bir çalışmada ADMA'nın metabolik sendrom patofizyolojisinde rolünün olmadığı fakat bu sonucun çalışma popülasyonunun etnik ve çevresel özelliklerine bağlı olabileceği bildirilmiştir(142).

Diabetes mellitus ve ADMA

İnsulin bağımlı, bağımsız ve gestasyonel Diyabette ADMA'nın arttığı bilinmektedir. Lin ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, Diabetes Mellitus

(DM)'da bozulan nitrik oksit sentaz yolu incelenmiştir. Streptozotosinle indüklenen Diyabetik ratlarda, plazma ADMA, Diyabetik olan ratlardan daha yüksek bulunmuştur. Yüksek glukoza maruz bırakılmış hücre kültürlerinde Diyabetik ratlardaki DDAH aktivitesinin normalden daha yüksek olduğu vasküler düz kas ve insan endotel hücrelerinde; DDAH aktivitesinin bozulduğu ve ADMA akümüasyonu olduğu gösterilmiştir. İnsan endotel hücrelerinde polietilen glikol ile kombine süperoksid dismutaz (SOD) eklendiğinde DDAH aktivitesi ve ADMA birikiminin geri döndüğü gösterilmiştir (143).

Tarnow ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; Tip 1 DM'de erken Diyabetik nefropatide kardiyovasküler morbiditenin belirteci olarak artmış ADMA, değerlendirilmiş ve 1993 yılından bu yana takip edilen belirgin Diyabetik nefropatisi olan 408 hasta ve 192 normoalbuminirik Tip 1 DM hasta kontrol grubu olarak çalışmaya alınmıştır. Sonuçta; nefropatilerde plazma ADMA düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Diyabetik retinopatide ise anlamlı değişiklik saptanamamıştır. ACE inhibitörü alan ve almayanlarla, sigara içen ve içmeyenler arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Plazma Arginin ve SDMA konsantrasyonu ve L-Arginin/ADMA oranı Diyabetik nefropatilerde kontrole göre değişmemiştir. Myokard infarktüsü ve inme gelişen 44 hastada, kontrol grubuna göre plazma ADMA'nın arttığı gösterilmiştir ($p<0.005$). Bu çalışmada ayrıca, erken Diyabetik nefropatide morbidite ve mortalitenin fazla olduğu gösterilmiştir (144).

Diyabetik hastalarda serum tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ve vasküler endotel growth faktör (VEGF) 'nin yanısıra ADMA'nın da yükseldiğini gösteren çalışmalar vardır (145,146).

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki; plazma ADMA düzeyi, endotel disfonksiyonun en belirgin klinik göstergesi olan koroner arter hastalıklarında bir risk faktörü olarak tıp literatüründe şimdiden yerini almıştır.

MATERYAL VE METOD

Sağlık Bakanlığı İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diyabet polikliniğinde 2009 Ocak ayında izlenmekte olan 85 hasta (41 erkek, 44kadın) çalışmaya alındı. Hastaların çalışmaya alınma ve dışlanma kriterleri aşağıda belirtilmiştir:

- a) Tip2 Diabetes mellitus hastası olması,
- b) Kanıtlanmış iskemik kalp hastalığı ve periferik arter hastalığı öyküsünün olmaması,
- c) Son 6 ayda herhangi bir lipid düşürücü tedavi almaması, ailesel geçişli dislipidemi öyküsünün olmaması ve trigliserid düzeyi 400 mg/dl'nin üstünde olmaması,
- d) Bilinen nefropati öyküsünün yokluğu(Bu hastanın kan üre, kreatininve idrar tetkiki değerlerine bakılarak da teyit edilmiştir.)
- e) Tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk olmaması veya tiroid hormon düzeylerini etkileyecek ilaç kullanmaması,
- f) Koroner hastalığı dışında başka bir kardiyak hastalığının olmaması,
- g) Diyabet ve hipertansiyon dışında bilinen başka sistematik bir hastalığının olmaması,
- h) Daha öncesinde çalışmamızı etkileyecek operasyon geçiren veya ilaç alımı hikayesi olmaması,
- i) Alkol kullanım öyküsü olmaması.

Diyabet yaşı 5 ve 5 yılın altında olan hastalar ile diyabet yaşı 5 yılın üstünde olan hastalar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bu iki grupta kendi içerisinde yine HbA1c % 7,5 ve altında olanlar ile 7,5'in üzerinde olmak olmak üzere alt gruplara ayrıldı. Bu gruplar eşit sayıda(en fazla bir eksik ve fazla) tutulacak şekilde 85 vaka toplandı.

Hastaların demografik bilgileri ve antropometrik ölçümleri (BDİ) kaydedildi. Boy ve kilo ölçümleri kullanılarak tüm hastaların Body mass İndeksleri-BMI (ağırlık (kg)/ boy² (m²)) hesaplanmıştır.

Kan örnekleri en az 12 saatlik gece açlığından sonra sabah alınmıştır. Hastaların rutin tetkikleri Klinik Biyokimya laboratuvarı ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda çalışıldı. Açlık kan glukoz, total kolesterol, trigliserit, HDL-kolesterol, hemoglobin A1c düzeyleri Aeroset 2.0 analizöründe (Abbott Laboratories, USA) ölçüldü. hsCRP düzeyleri Beckman Coulter Immage analizöründe (USA) çalışıldı. LDL-kolesterol düzeyleri Friedewald formülü (total kolesterol –(HDL kolesterol+(trigliserid /5)) ile hesaplandı.

Plazma ADMA düzeyleri çalışmasında; 6 mL EDTA'lı vakumlu tüplere (Becton Dickonson, lot no: 8169826) kan alındıktan sonra 1 saatte içerisinde santrifüj yapıldıktan sonra (2.500 g 10 dakika) elde edilen plazma örnekleri -20C°'de (en fazla) 3 hafta süreyle saklandı. Kullanılan ELİSA yönteminde (Immundiagnostik AG, Germany), poliklonal ADMA-antiserum ile yarışma sonrası tetrametilbenzidin (TMB) peroksidaz enziminin substratıdır. 450 nm dalga boyunda elde edilen abzorbans değerleri ile ters orantılı olarak plazma ADMA düzeyleri belirlenmiştir.

Kit insertünde tanımlanan çalışmada (n=70) ADMA plazma düzeylerinde sağlıklı bireyler için beklenen değerler 0,26 – 0,64 µmol/L olarak bildirilmiştir. HPLC (High Performance Liquid Cromotography-Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi) ve LC-MS (Liquid Cromotography –Mass Spektrofotometri, Sıvı Kromatografi-Kütle Spektrofotometresi) ile yapılan çalışmalarda ADMA normal aralığı0.225-0.485 µmol/L olarak değerlendirilmiştir(147,148). Biz hastalarımızı ADMA düzeyleri 0,6 µmol/L 'nin altında olanlar ve 0,6 µmol/L ve üzerinde olanlar diye 2 gruba ayırdık ve değerlendirmemizi bu 2 gruba göre yaptık.

Karotis intima media kalınlığı ölçümleri hastanemiz Radyoloji Kliniğinde, LOGIQ-7 GE Ultrasound marka cihaz ile ve standardizasyonun sağlanması amacıyla aynı hekim tarafından yapıldı. Karotid arter intima media kalınlıkları

(İMK)incelemesi sırasında hasta supin pozisyonda yatırıldı. Hastanın boynu hafif ekstansiyona ve başı incelenen tarafın tersine çevrili duruma getirildi. İncelemede 10 MHz' lik prob kullanılarak gri skala inceleme yapıldı. Gri skala incelemeye transvers projeksiyonda başlandı. İnceleme her iki tarafta supraklavikuler çentikten mandibuler açıya kadar tüm servikal karotid arteri kapsayacak şekilde yapıldı. Çalışmamızda her iki karotid arterin ölçümleri yapılmıştır. İntima –media kalınlığı (İMT) lümen intima ayırımından media adventisya ayırımına kadar olan kısım olarak tanımlandı. Ekstrakraniyal vasküler yapıların B mode US incelemesinde ölçümler plak olmayan bölgeden yapıldı. Bilateral karotid arterlerde en kalın yerinde intima-media kalınlığı (İMK) ölçüldü. Ölçülen değerlerin ortalaması alınarak kaydedildi.

İstatistiksel analiz;

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for windows 10.0 istatistik paket programı kullanıldı. Karşılaştırmalarda student's t, Mann whitney u ve ki-kare testleri kullanıldı. Korelasyon analizinde Pearson yöntemi kullanıldı. $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Kit insertünde tanımlanan çalışmada (n=70) ADMA plazma düzeylerinde sağlıklı bireyler için beklenen değerler 0,26 – 0,64 $\mu\text{mol/L}$ olarak bildirilmiş olmasına rağmen HPLC ve LC-MS metodları ile yapılan çalışmalarda ADMA normal aralığı 0.225-0.485 $\mu\text{mol/L}$ olarak değerlendirilmiştir (134,135). Biz hastalarımızı ADMA düzeyleri 0,6 $\mu\text{mol/L}$ 'nin altında olanlar ve 0,6 $\mu\text{mol/L}$ ve üzerinde olanlar diye 2 gruba ayırdık ve değerlendirmemizi bu 2 gruba göre yaptık.

ADMA düzeyleri 0,6 $\mu\text{mol/L}$ 'nin altında olan hasta grubunun özellikleri tablo-13'de, ADMA düzeyi 0,6 ve üzerinde olan vakaların özellikleri de tablo-14'de verilmiştir.

Hastaların 41'i erkek, 44'ü kadın idi. 26 hasta sigara kullanırken, 42 hasta da hipertansiyon mevcut idi. 27 hastada da insulin tedavinse geçilmiş veya kullanmakta idi(tablo-15).

ADMA düzeyi en düşük 0,28, en yüksek ise 1,21 bulundu. Karotis intima media kalınlığı en ince ölçülen değer 0,5 iken en kalın1,9 mm olarak saptandı (tablo-16).

	EK	KL	BY	BMI	YŞ	DY	SG	HT	ADMA	HsCRP	A1c	TK	TG	LDL	HDL	İMK
1	K	60	155	24,97	63	7	-	-	0,48	0,544	7,9	220	138	144	48	0,8
2	K	67	167	24	69	10	-	+	0,56	0,132	8,1	237	189	155	45	1,2
3	K	83	152	35,93	51	7	-	+	0,4	0,796	7,8	192	151	116	46	0,9
4	E	78	182	23,55	46	9	+	-	0,57	0,102	9,6	176	136	114	35	0,7
5	K	92	168	32,6	54	7	+	+	0,52	0,454	9,1	206	150	132	44	0,9
6	E	84	165	30,85	47	8	+	-	0,57	0,901	7,6	200	262	115	33	1
7	K	62	158	24,84	73	8	+	+	0,54	0,222	5,8	211	102	148	43	1
8	K	75	156	30,81	57	11	+	+	0,59	0,415	6,1	213	220	127	41	0,9
9	E	100	166	36,28	58	18	+	+	0,52	0,413	6,4	190	123	125	40	1,3
10	K	80	171	27,36	48	8	-	-	0,44	0,967	6,4	181	201	106	34	1
11	K	74	161	28,55	58	6	-	+	0,59	0,874	6,3	217	107	158	38	0,9
12	K	83	161	32,02	72	13	-	+	0,51	0,557	6,6	187	80	118	53	0,9
13	K	65	162	24,77	65	14	-	+	0,28	0,407	6,5	208	189	127	43	0,8
14	E	79	178	24,94	55	13	-	+	0,57	0,492	6	240	106	171	48	1,2
15	E	80	171	27,36	64	6	-	-	0,54	0,124	7	195	138	131	37	0,9
16	K	70	158	28,04	70	9	-	+	0,57	0,535	7,3	221	294	119	43	0,8
17	K	89	167	31,91	52	19	-	+	0,48	1,44	5,7	267	253	158	59	0,8
18	E	99	177	31,56	47	8	+	-	0,41	1,31	6,7	228	270	146	28	0,8
19	K	75	155	31,22	43	2	-	+	0,55	0,816	8,7	244	303	133	51	0,7
20	E	86	176	27,76	60	1	-	-	0,57	0,423	9,6	197	222	101	42	0,6
21	E	100	1,8	30,2	59	4	+	+	0,56	0,13	8,4	166	254	80	35	0,9
22	E	92	176	29,7	39	5	-	-	0,34	0,189	9,1	177	177	110	32	1
23	K	66	157	26,77	57	1	-	-	0,47	0,689	10	209	216	121	44	0,8
24	K	80	162	30,49	48	2	+	-	0,56	0,574	9,3	189	216	112	34	0,8
25	E	100	178	31,57	58	1	+	-	0,5	0,608	9,3	257	318	161	32	0,9
26	E	88	173	29,4	44	5	+	-	0,52	0,443	7,9	202	325	103	34	0,8
27	K	79	169	27,66	59	3	-	+	0,55	0,634	7,9	207	206	118	48	0,9
28	E	81	175	26,44	54	4	-	-	0,55	0,368	8,2	186	206	105	40	0,8
29	E	70	170	24,22	65	5	-	-	0,33	0,577	8,1	219	123	151	44	0,8
30	K	80	164	29,74	60	4	-	+	0,34	0,194	6,4	265	133	179	60	0,8
31	E	80	166	29,03	50	2	-	-	0,39	0,116	5,2	144	70	99	31	1,1
32	E	95	188	26,88	45	3	+	-	0,35	0,229	5,6	184	198	106	38	0,5
33	K	78	163	29,36	56	1	+	+	0,47	0,812	5,8	227	227	131	50	0,8
34	E	68	172	22,99	60	1	+	+	0,5	0,52	7,1	203	146	130	44	0,8
35	K	123	166	44,63	53	2	-	+	0,34	0,508	5,3	183	270	94	35	0,9
36	E	79	166	28,66	54	3	-	-	0,59	0,45	7	223	110	167	34	0,9
37	K	92	162	35,06	55	2	+	+	0,59	1,32	5,8	249	238	163	40	1
38	E	85	170	29,41	73	3	-	+	0,4	0,221	7,3	197	168	109	54	1
39	K	84	166	30,48	63	5	-	+	0,56	0,294	7,3	189	231	111	32	0,8
40	K	68	160	26,56	50	3	-	-	0,34	0,122	5,8	191	106	124	46	0,8
41	E	82	172	27,72	48	5	-	-	0,33	0,292	6,5	240	258	149	39	0,9
42	K	62	158	24,83	45	1	-	-	0,47	0,217	6,6	183	99	113	49	0,7
43	E	89	173	29,74	50	3	-	-	0,5	0,256	6	213	184	132	44	0,7

Tablo-13 Serum ADMA düzeyi 0,6'nın altında olan vakalar

SY; Sayı EK; Erkek-Kadın KL; Kilo BY; Boy BMI; BodyMass Index YŞ; Yaşı DY; Diyabetik Yaşı SG; Sigara HT; Hipertansiyon TK; Total Kolesterol İMK; İntima-Media Kalınlığı

SY	EK	KİLO	BY	BMI	YŞ	DY	SG	HT	ADMA	HsCRP	A1C	TK	TG	LDL	HDL	İMK
1	E	70	169	24,5	44	12	-	-	0,84	0,654	10	163	144	96	38	0,9
2	E	80	168	28,4	59	13	+	-	0,62	0,103	8,2	162	127	107	30	1,1
3	K	75	163	28,2	63	18	-	+	1,21	0,524	8	256	195	182	35	1,2
4	K	61	159	24,1	44	9	+	+	1	0,099	10	242	109	177	43	1
5	E	77	176	24,9	54	12	-	-	0,65	0,133	8,9	252	106	183	48	0,8
6	E	72	170	24,9	46	7	-	-	1	0,187	9,5	175	72	114	46	1,2
7	E	75	180	23,2	66	6	-	-	1,01	0,39	7,6	208	146	145	34	1
8	K	76	162	29	57	9	+	+	0,67	0,528	8,8	266	199	183	43	0,9
9	E	105	168	37,2	70	7	-	+	0,68	0,047	8,4	221	131	155	40	1,4
10	K	66	149	29,7	72	18	-	+	1,01	0,406	8,5	223	184	144	42	0,9
11	E	76	180	23,5	49	12	+	-	1	0,504	8,6	166	83	103	46	0,9
12	E	112	169	39,2	50	10	+	+	0,95	0,357	9,4	213	113	152	38	1,2
13	K	87	161	33,6	58	18	-	-	0,68	0,681	8,9	237	320	142	31	1
14	K	82	159	32,4	42	9	-	+	0,79	0,676	10	223	410	108	36	1,9
15	E	85	170	29,4	54	11	-	-	0,6	0,351	7,2	206	93	141	46	1
16	E	79	169	27,7	61	9	-	+	0,61	0,149	6,9	169	114	108	38	0,8
17	E	90	172	30,4	55	7	-	+	0,62	0,42	7,9	233	273	151	27	0,9
18	K	64	151	28,1	68	8	-	+	0,61	2,96	7	182	161	111	39	1,3
19	K	73	153	31,2	51	13	-	-	0,6	0,458	7,1	217	252	119	47	1
20	K	80	158	32,1	69	12	-	+	0,6	0,245	7,3	174	101	178	32	1
21	E	76	175	24,8	58	10	+	-	0,82	0,111	6,7	184	69	134	36	0,9
22	K	75	155	31,2	51	7	-	-	0,94	0,604	7,4	245	193	160	43	1
23	K	68	154	28,7	52	10	-	+	0,83	0,099	7,2	214	113	140	52	0,7
24	E	97	168	34,4	65	1	-	+	0,61	0,447	9	160	154	102	27	0,8
25	K	95	158	38,1	53	5	-	+	0,8	0,72	11	234	395	119	36	1,1
26	E	78	166	28,3	64	2	-	+	0,6	0,103	9,5	220	185	151	32	1
27	K	70	161	27	44	5	-	-	0,62	2,62	7,7	182	205	97	44	1,2
28	K	66	163	24,8	51	3	+	-	0,8	0,443	8,8	233	164	149	51	0,6
29	K	70	154	30,2	76	4	-	+	0,67	0,344	8,3	269	199	190	39	0,8
30	E	68	166	24,7	65	3	-	-	0,94	1,24	8,9	158	177	94	29	1,2
31	E	80	176	25,8	47	1	-	-	1,13	0,81	7,9	187	102	142	25	1,3
32	E	83	171	28,4	46	4	-	-	0,93	0,279	8,5	219	236	130	42	0,8
33	E	94	190	26	53	5	-	-	0,8	0,121	8,6	242	245	159	34	0,9
34	E	87	173	29,1	41	4	+	+	0,67	0,836	11	227	240	143	36	1
35	K	77	158	30,9	51	2	-	+	0,64	0,738	6,7	246	291	144	43	0,9
36	K	74	168	26,2	52	1	+	-	0,78	1,01	6,7	190	81	119	54	0,9
37	K	78	157	31,6	48	3	-	+	0,67	0,615	8,8	238	309	144	33	0,9
38	K	66	154	27,8	65	1	-	-	0,64	0,094	5,2	203	262	111	40	1
39	E	103	180	31,8	49	2	-	+	0,98	1,19	6,6	222	346	121	31	0,9
40	K	70	152	30,3	61	3	-	-	0,6	0,708	6,5	220	311	120	38	1,1
41	E	64	165	23,5	74	4	-	-	0,8	0,027	6,2	114	89	63	33	0,7
42	K	84	157	31,5	42	2	+	-	0,62	0,587	5,4	204	122	133	47	0,8

Tablo-14 Serum ADMA düzeyi 0,6 ve üzerinde olan vakalar

SY;Sayı EK;Erkek-Kadın KL;Kilo BY;Boy BMI;BodyMass Index YŞ;Yaşı DY;Diyabetik Yaşı SG;Sigara HT;Hipertansiyon TK;Total Kolesterol İMK;İntima-Media Kalınlığı

FREKANS DÖKÜMÜ

	n	%
CİNSİYET		
E	41	48,2
K	44	51,8
Tedavi		
OAD	58	68,2
insülin	27	31,8
SİGARA		
Yok	59	69,4
Var	26	30,6
HT		
Yok	43	50,6
Var	42	49,4

Tablo-15 Frekans dökümü**ORTALAMA DEĞERLER**

	EN AZ	EN FAZLA	ORTALAMA	SS
ADMA	,28	1,21	,6288	,2001
HBA1C	5,2	10,5	7,669	1,395
BMI	22,99	44,63	29,0289	3,9422
YAŞ	39	76	55,73	8,98
DMYAŞI	1	19	6,52	4,68
HSCR	,027	2,960	,53300	,47526
TOTKOL	114	269	208,61	30,45
TG	69	410	187,46	79,14
LDL	63	190	131,48	26,02
HDL	25	60	40,16	7,46
KREATN	,1	1,3	,845	,165
TSH	,48	5,85	1,9876	1,0903
FT4	,87	3,34	1,2674	,2757
İMİK	,5	1,9	,934	,200

Tablo-16 Ortalama değerler

ADMA	<0,6		0,6 ve üstü		Ki-kare	
	n	%	n	%		
CİNSİYET						
E	20	46,5	21	50,0	0,10	0,748
K	23	53,5	21	50,0		
Tedavi						
OAD	32	74,4	26	61,9	1,53	0,215
insülin	11	25,6	16	38,1		
SİGARA						
Yok	27	62,8	32	76,2	1,79	0,180
Var	16	37,2	10	23,8		
HT						
Yok	21	48,8	22	52,4	0,10	0,744
Var	22	51,2	20	47,6		

Tablo-17 ADMA düzeyi 0.6 nın altında ve üstünde olan olgular arasındaki ilişki

ADMA düzeyi 0.6 nın altında ve üstünde olan olgular arasında, cinsiyet dağılımı, tedavi biçimi, sigara kullanımı ve hipertansiyon varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p > 0.05$ (tablo-17)

a)ADMA düzeyi ile kilo, boy, BMI, yaş ve DM yaşı arasında anlamlı bir korelasyon yoktur.(tablo-18)

	ADMA	
	r	p
TOTKOL	,045	,684
TG	-,067	,544
LDL	,142	,194
HDL	-,188	,085

Tablo-18 ADMA düzeyi ile kilo, boy, BMI, yaş ve DM yaşı arasında ki ilişki

ADMA düzeyi 0.6 nın altında ve üstünde olan olgular arasında, kilo, boy BMI, yaş ve Diyabet süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.p>0.05(Tablo-19)

ADMA	<0,6		0,6 ve üstü		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
KİLO	81,44	12,48	78,76	11,61	,309
BOY	163,11	26,39	164,93	9,31	,675
BMI	29,09	4,02	28,97	3,91	,887
YAŞ	55,74	8,55	55,71	9,50	,988
DMYAŞI	5,86	4,51	7,19	4,81	,192

Tablo-19 ADMA düzeyi ile kilo, boy, BMI, yaş ve DM yaşı arasında ki istatistiksel ilişki

b) ADMA düzeyi ile T.kolesterol, Trigliserid, LDL ve HDL düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon yoktur(tablo-20).

	ADMA	
	r	p
TOTKOL	,045	,684
TG	-,067	,544
LDL	,142	,194
HDL	-,188	,085

Tablo-20 ADMA düzeyi ile T.kolesterol, Trigliserid, LDL ve HDL düzeyleri arasında ki ilişki

ADMA düzeyi 0.6 nın altında ve üstünde olan olgular arasında, T.kolesterol, Trigliserid, LDL ve HDL düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0.05$ (tablo-21)

ADMA	<0,6		0,6 ve üstü		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
TOTKOL	207,74	26,73	209,50	34,14	,792
TG	188,67	68,02	186,21	89,94	,887
LDL	128,19	23,05	134,86	28,63	,240
HDL	41,63	7,59	38,67	7,10	,067

Tablo-21 ADMA düzeyi ile T.kolesterol, Trigliserid, LDL ve HDL düzeyleri arasında ki istatistiksel ilişki

c) ADMA düzeyi ile TSH, ft4, üre ve kreatinin düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon yoktur(tablo-22).

	ADMA	
	r	p
TSH	-,046	,674
FT4	-,019	,864
ÜRE	,046	,674
KREATİNİN	,052	,639

Tablo-22 ADMA düzeyi ile TSH, ft4, üre ve kreatinin düzeyleri arasında ki ilişki

ADMA düzeyi 0.6 nın altında ve üstünde olan olgular arasında, TSH, ft4, üre ve kreatinin, düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.p>0.05

ADMA	<0,6		0,6 ve üstü		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
TSH	2,14	1,24	1,83	,90	,204
FT4	1,28	,36	1,25	,16	,597
ÜRE	29,95	9,99	30,24	4,95	,866
KREATN	,87	,15	,82	,18	,103

Tablo-23 ADMA düzeyi ile TSH, ft4, üre ve kreatinin düzeyleri arasında ki istatistiksel ilişki

d) ADMA düzeyi ile HbA1c düzeyleri arasında zayıf derecede anlamlı pozitif korelasyon vardır. $r=0,376$ $p<0.001$ (tablo-24, grafik-2) ADMA düzeyi ile HsCRP düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon yoktur (tablo-24).

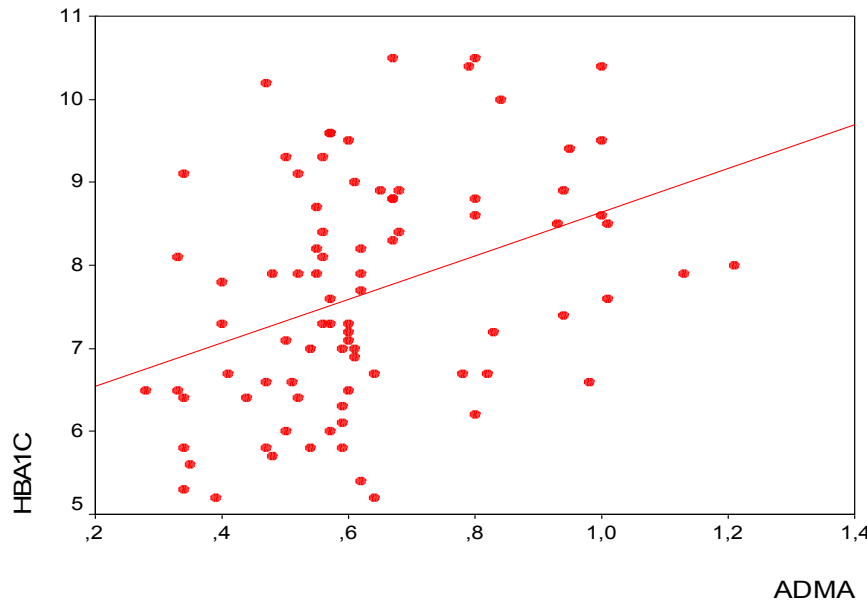
	ADMA	
	r	p
HSCRIP	,024	,824
HBA1C	,376	,000***

Tablo-24- ADMA düzeyi ile HbA1c ve HsCRP arasında ki ilişki

ADMA düzeyi 0.6'nın altında ve üstünde olan olgular arasında, HsCRP düzeyi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0.05$ (tablo-25) ADMA düzeyi 0,6'nın üstünde olan olguların HbA1c düzeyleri, altında olan olgulara göre anlamlı derecede daha fazladır. $p<0.01$ (tablo-25)

ADMA	<0,6		0,6 ve üstü		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
HSCRIP	,50	,33	,56	,59	,577
HBA1C	7,24	1,33	8,11	1,34	,003**

Tablo-25- ADMA düzeyi ile HbA1c ve HsCRP arasında ki istatistiksel ilişki



Grafik-2- ADMA düzeyi ile HbA1c arasında ki ilişki

e) ADMA düzeyi ile intima media kalınlığı (IMK) arasında zayıf derecede anlamlı pozitif korelasyon vardır. $r=0,321$ $p<0.01$ (tablo-26, grafik-3)

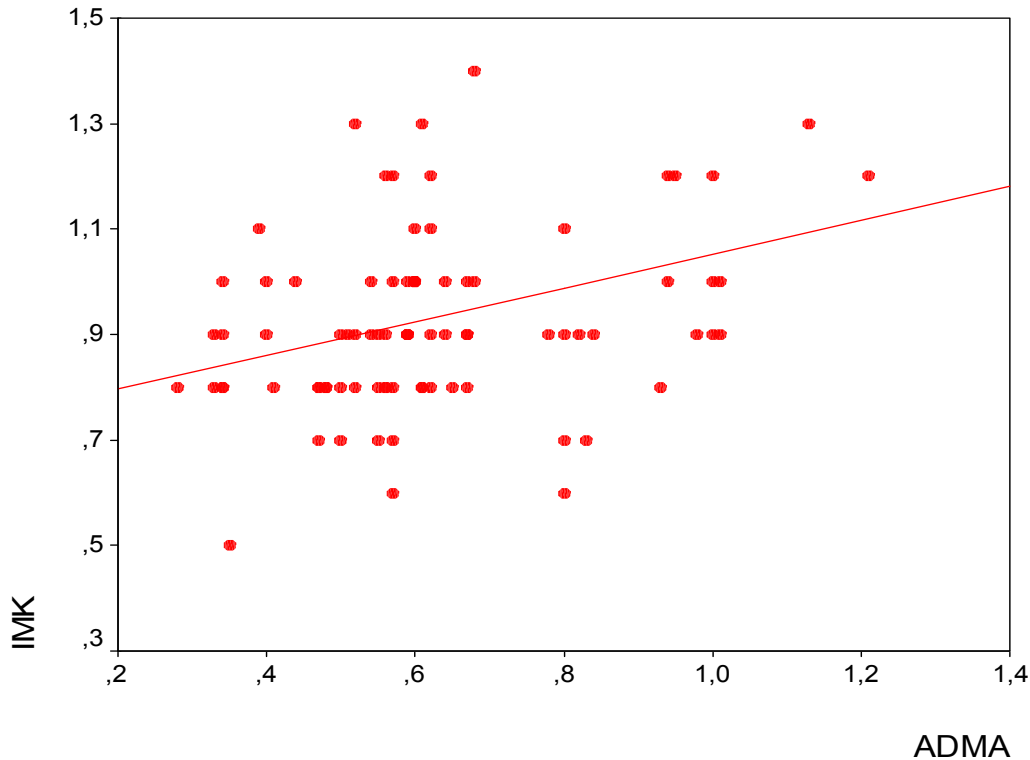
	ADMA	
	r	p
İMK	,321	,003**

Tablo-26 ADMA düzeyi ile İMK arasında ki ilişki

ADMA düzeyi 0,6 nın üstünde olan olguların İMK değerleri, altında olan olgulara göre anlamlı derecede daha fazladır. $p<0.01$ (tablo-27)

ADMA	<0,6		0,6 ve üstü		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
İMK	,87	,15	1,00	,22	,003**

Tablo-27 ADMA düzeyi ile İMK arasında ki istatistiksel ilişki



Grafik-3 ADMA düzeyi ile İMK arasında ki ilişki

f)Diğer Sonuçlar

Burada hastaları cinsiyetleri, sigara öyküsü olup olmamalarına, hipertansiyon varlığı durumuna göre ve insulin tedavi alıp almayanlar göre gruplara ayırdığımızda ADMA düzeyleri arasında bir ilişki mevcut olup olmadığını irdeledik(tablo-28).

	ADMA düzeyi			
	N	ORTALAMA	SS	P
CİNSİYET				
E	41	,6456	,2137	
K	44	,6131	,1877	0,460
Tedavi				
OAD	58	,5878	,1733	
insülin	27	,7170	,2274	0,012*
SİGARA				
Yok	59	,6301	,2134	
Var	26	,6258	,1698	0,920
HT				
Yok	43	,6334	,2108	
Var	42	,6240	,1910	0,830

Tablo-28 Farklı grupların ADMA ile ilişkisi

Cinsiyetler arasında ADMA düzeyi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0.05$

Sigara öyküsü olan ve olmayan olgular arasında ADMA düzeyi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0.05$

İnsülin ile tedavi görenlerin ADMA düzeyleri, OAD ile tedavi gören olgulara göre anlamlı derecede daha fazladır. $p<0.05$

Hipertansiyonu olan ve olmayan olgular arasında ADMA düzeyi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0.05$

Sonuç olarak şunu gördük ki; bizim alışmamızda ADMA değeri yüksek olan grup ile düşük olan grubu karşılaştırdığımızda; serum ADMA düzeyi ile HbA1c ile karotis intima media kalınlığı parametreleri arasında ilişki mevcut olup diğer parametreler (lipid profili, yaş , Diyabet yaşı...vs) arasında bu ilişkiyi gözlemlemedik.



TARTIŞMA ve SONUÇ

Dünyada ve ülkemizde en çok görülen başlıca hastalıklardan biri olup neredeyse pandemi düzeyinde olan tip 2 diyabet, sağlık çalışanları için önemini gün geçtikçe arttırmaktadır. Yapılan çoğu çalışma göstermiştir ki diyabet hastalarında en sık ölüm nedeni (% 50-80 oranında) kardiyovasküler hastalık(KVH) ile gerçekleşmektedir. Yapılan bunca araştırmalar ve çalışmalar da belli başlı amaçlardan biri de diyabet hastalarında KVH önlemek ve KVH gelişme riskini önceden saptayabilmektir. Bunun için son yıllarda keşfedilen, normal endotel fonksiyonun sürdürmede vazgeçilmez öneme sahip nitrik oksitin, arjinin'den sentezinde görevli nitrik oksit sentez enzimini bloke eden bir molekül olan ADMA yeni bir heyecan yaratmıştır.

Yetişkinlerde jeneralize aterosklerozun bir belirteci olan Karotid arter intima-media kalınlığı(IMK), koroner arter hastalığının şiddetiyle iyi koreledir ve gelecekteki kardiyovasküler hastalıkları iyi predikte etmektedir(Erken ateroskleroz tespitinde çok önemli bir yere sahiptir).Aterosklerozun diyabet, dislipidemi, sigara ve hipertansiyon ile ilişkisi çok iyi şekilde bilinmektedir. Henüz net bir şekilde bir yere oturtulamamış olan ADMA ile bu değerleri karşılaştırmak çalışmamızın önemini göstermektedir.

Tip 2 Diabetes mellituslu hastalarda plazma ADMA düzeyi üzerine yapılan çalışmalarda karşıt sonuçlar saptanmıştır. Örneğin, *Krzyzanowska ve ark.*(149) tip 2 diyabetli hastalarda artmış ADMA düzeyleri rapor ederken, başka bir çalışmada ise *Pavia ve ark.* tip 2 diyabetli hastalarda azalmış ADMA düzeyleri saptamışlardır ve bu sonucun hastalarındaki artmış glomerüler filtrasyon hızı ve kötü glisemik kontrole bağlı olabileceğini savunmuşlardır(150) Bunun yanında sonraki yıllarda yayınlanan bir makalede ise tip 2 Diyabetli

hastalarda artmış ADMA düzeyinin miyokard enfarktüsü, serebrovasküler olay ve tüm nedenlerden ölüm gibi kardiyovasküler olaylar açısından güçlü bir gösterge olduğu ortaya koyulmuştur(151).

Maciej T. Malecki ve arkadaşlarının 2008 yılında Polonya(Krakow)'da 167 tip2 diyabet hastasında sistemik endotel disfonksiyon ile ateroskleozun ADMA ile ilişkisi üzerine araştırma yapmışlar ve şu sonuca varmışlardır. Plazma ADMA düzeyi ile Karotis intima media kalınlığı(IMK) arasında güçlü bir ilişki($p<0.0001$) saptanırken; Diyabet yaşı, HbA1c, lipid düzeyleri, hipertansiyon ve kreatin klirensi arasında bariz bir ilişki ($p=0.049$) saptamamışlardır(152). Fakat *Miyazaki ve arkadaşlarının* daha önceki yıllarda koroner yada periferik damar hastalığı belirtileri olmayan 116 hastada yaptığı araştırmada ADMA düzeyi ile yaş, ortalama arteriel basınç ve glukoz toleransı ile pozitif korelasyon saptanmıştır(153). Bu popülasyonda retrospektif olarak ADMA düzeyleri ile carotis intima media kalınlığı arasında pozitif korelasyon bulunmuş ve dolaylı olarak ADMA ile kardiyovasküler olaylar için risk markeri olabileceği öngörülmüştür (154,155). Bizim çalışmamızda ise ADMA düzeyi ile karotis intima media kalınlığı ve HbA1c arasında anlamlı ilişki saptanırken, hasta yaşı, diyabet yaşı, lipid parametreleri, hipertansiyon arasında ilişki saptanmamıştır.

Krzyzanowska ve arkadaşları 2004 yılında Avusturya(Viyana) da 125 tip2 Diyabet hastasını 21 ay boyunca izlemişler, ADMA ve CRP düzeyinin kardiyovasküler hastalık(KVH) açıdan yüksek bir prediktif öneme sahip ve bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirmişlerdir(140). Bu çalışmada, yapılan önceki çalışmalardan(156,157) farklı olarak serum ADMA düzeyinin hiperlipidemi ve hipertansiyon ile ilişkisinin olmadığı görülmüş ancak daha önceki çalışmalarla(158,159) paralel olarak statin tedavisinin ADMA düzeyini değiştirmediği bulgusu desteklenmiştir. Bizim çalışmamız da da serum ADMA

düzeşinin hiperlipidemi ve hipertansiyon ile ilişkisi *Krzyzanowska ve arkadaşları*'nın yaptığı çalışma ile uyumlu olarak anlamlı bulunmamıştır. Buna karşın *Markus Juonala ve arkadaşlarının* 2096 genç Finlide yaptığı araştırmada(160) ADMA düzeyi yüksek olan grubda HDL, trigliserid ve izole sistolik basınç düzeyi, ADMA düzeyi düşük olan gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. LDL ve total kolesterol arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Sung Won Bae ve arkadaşları (161) akut koroner sendromda plazma ADMA konsantrasyonlarının ölçümü ile ilgili bir çalışma yapmışlar. Bu çalışmada plazma ADMA konsantrasyonları kadın ve erkek grubunda karşılaştırıldığında anlamlı farklılık görülmemiştir. Plazma ADMA düzeyleri ile tüm popülasyon yaş ortalaması açısından anlamlı farklılık görülmemiş. Yine aynı çalışmada plazma ADMA düzeyi ile hipertansiyon arasında anlamlı korelasyon görülmüş, ancak yaş ve DM ile arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Sigara içenle içmeyenler arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da sigara içen grup ile içmeyen grup arasında ADMA düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Satoshi Yasuda ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada(162) 24 kötü kontrollü tip 2 diyabetli hastasının 10'una standart tedavi, 14'üne de intensif tedavi verilmiş ve gözlenmiştir ki intensif tedavi verilen ve HbA1c'si düşük hastalarda serum ADMA düzeyi anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da ADMA düzeyi düşük olan grupta HbA1c anlamlı olarak azalmış olarak saptandı.

Furuki K. Ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada plazma ADMA düzeyleri ile karotis intima media kalınlığı arasında güçlü ve bağımsız bir ilişki

bulunmuştur(163).Bizim çalışmamızdada ADMA düzeyi yüksek grupta IMK, ADMA düzeyi düşük olan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Geniş çaplı ve prospektif *AtheroGene* çalışmasında 1874 koroner arter hastasının incelenmesi sonucu yüksek ADMA düzeylerinin geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler riskin güçlü bir göstergesi olduğu saptanmıştır(164). *Çok merkezli CARDIAC (Coronary Artery Risk Determination investigating the Influence of ADMA Concentration)*(165) çalışmasında serum ADMA düzeyinin her 1 µmol/l. Artışında KVH gelişme riski yaklaşık 2,35 kat yüksek bulunmuştur. *Böger ve arkadaşları* yaptığı çalışmada yüksek kolesterolü olan aterosklerozisli insanların plazma ADMA konsantrasyonlarını ölçmüşler ve yüksek bulmuşlardır(127). Genç ve klinik olarak asemptomatik hipertansif bireylerde ADMA plazma konsantrasyonları yüksek saptanmıştır. Yaşlı hastalarda, periferik damar hastalığı aterosklerozisi olan hastalarda ADMA seviyeleri vasküler hastalıkla orantılı olarak çok daha yüksek bulunmuş (166). Bu çalışmalar ışığında ADMA endotel disfonksiyonu için bir risk faktörü olarak gösterilmiştir. Yine yüksek ADMA konsantrasyonlarının hipertansif(167), konjestif kalp yetmezliği(168) ve insülin rezistansı ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür.

ADMA ile ilgili yapılan çalışmalar dünyada son 10 yıldan beri önem kazanırken, ülkemizde bu konu çok daha genç olup nadir çalışma vardır(Özellikle diyabet ile ADMA düzeyi arasında yapılan).

Altınova ve arkadaşlarının ülkemizde yaptığı ADMA düzeyleri tip 1 diyabetli hastalarda da incelenmiştir. Bu konuda tip1 diyabetli hastalarda artmış ADMA düzeyleri ve ADMA'nın BMI, açlık kan şekeri, LDL kolesterol (doğru orantılı) ve HDL kolesterol (ters orantılı) ile ilişkisi ortaya konmuştur(169).

Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Bölümü'nde 2004 ile 2006 yılları arasında 104 hasta üzerinde yapılan 'Elektif perkütan transluminal koroner anjiyoplasti ve stent uygulanan hastalarda asimetrik dimetilarjinin düzeylerinin istenmeyen kardiyovasküler olay gelişimini öngörmedeki değeri' adlı çalışmada ADMA düzeyinin KVH açısından bir prediktif değer olduğu(Hs CRP 'den daha anlamlı bulunmuştur) ve bunun diyabet, hipertansiyon, LDL ve total kolesterolden bağımsız olduğu saptandı(170).

Ülkemizde yapılan TEKHARF çalışmasının bir kolunda sigara içiciliğinin Türk kadınlarını metabolik sendrom ve diyabet hastalığından korumasında, acaba sigaranın kanda ADMA düzeyini halkımızda düşürmesin de rol oynayıp oynamadığı sorgulandı. Bunu denetlemek amacıyla, 464 erkek ve kadında ADMA düzeyleri ölçülüp ve cinsiyet, yaş ve açlık insulini için ayarlandığında, sigara içicilği her iki cinsiyet birlikte ve kadınlarda – bel çevresinden de bağımsız olarak – ADMA düzeyleri ile ters ilişki içindeydi ($p=0.03$). Yaş-standardizasyonlu olarak, sigara içenlerde ADMA değerleri içmeyenlere kıyasla ortalama erkeklerde %20 ($p=0.057$), kadınlarda %6 düşüktü(171). Batılılarda ADMA seviyelerini az da olsa anlamlı biçimde yükselten sigaranın, pratikte yetişkinlerimizdeki ADMA düzeylerini düşürmesiyle bağdaşan bu gözlemler, sigaranın bu yolla da anılan iki metabolik hastalıktan korumaya katkı yaptığını düşündürmüştür. Erkeklerde sigara içmenin anlamlı koruyucu etki yapmaması ise, ADMA seviyelerinin metabolik sendrom ile ilişkisinin bulunmamasına bağlanmıştır. ADMA düzeylerinin yüksek riskli, yaşlı sigara içen Norveçli erkeklerde, içmeyen erkeklere göre, şişmanlık ve insülin düzeylerinden bağımsız olarak, anlamlı biçimde daha düşük olduğu bildirilmiştir(172). Sigara ile ADMA düzeyi arasında yapılan çalışmalarda sonuçlar çelişkili çıkmakta olup bizim yaptığımız çalışmada sigara ile ADMA arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Sonuç olarak;

Bizim çalışmamızda ADMA değeri yüksek olan grup ile düşük olan grubu karşılaştırdığımızda; serum ADMA düzeyi ile HbA1c ile karotis intima media kalınlığı(İMK) parametreleri arasında ilişki mevcut olup diğer parametreler (lipid profili, yaş, Diyabet yaşı...vs) arasında bu ilişkiyi gözlemlemedik.

ADMA ile yapılan çalışmaların bazıları bizim bulduğumuz sonuçları desteklerken, bazıları da desteklememekte hatta tersi yönde çıkmakta idi. Bizim çalışmamızda kontrol grubunun olmaması eksikliğimiz idi. Yapılan çalışmaları ve bizim çalışmamızı değerlendirdiğimizde ortaya çıkan sonuçlar şunlar idi;

ADMA ile ateroskleroz arasında güçlü bir ilişki yapılan bütün çalışmaların aynı yönde ve ortak çıkan tek bulgusu idi. ADMA ile diyabet ilişkisi çelişki olup, sigara, hipertansiyon, yaş, diyabet yaşı, kan lipid parametreleri, HbA1c gibi parametrelerin düzeylerinin ADMA düzeyi ile ilişkisi veya ADMA düzeyinin bu parametrelerle ilişkisi net açık değildi. Bunda da yapılan çalışmalarda metodoloji farkının olması, kullanılan laboratuvar yöntemlerinin değişkenliği, çalışma yapılan grublardaki vaka sayısının çoğunda yetersiz olması, kurgunun iyi yapılamaması gibi etmenler rol oynamakta idi. Ülkemizde ise özellikle diyabet ile ADMA ilişkisinin araştıran çalışmalar neredeyse yok denilecek kadar azdı. ADMA ile yapılacak geniş çalışmalara ihtiyaç vardır. Son söz olarak;

ADMA en güçlü NO sentetaz inhibitörüdür ve dolaşan düzeyindeki artış endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz ile yakın ilişkilidir. Birçok endokrin hastalıkta ADMA artışının olduğu ve bu hastalıklardaki artmış kardiyovasküler riske katkıda bulunduğu görülmektedir. Gelecek çalışmalar ADMA birikimine yönelik temel mekanizmaların ortaya konmasına yönelik olmalıdır. Bu sayede metabolik hastalıkların ve en önemli mortalite ve morbidite nedeni olan kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde daha başarılı sonuçlara ulaşılabilir.

ÖZET

Dünyada ve ülkemizde en çok görülen başlıca hastalıklardan biri olan tip 2 diyabet hastalarında en sık ölüm nedeni (% 50-80 oranında) kardiyovasküler hastalıklar(KVH) nedeni ile gerçekleşmektedir. Tip 2 diyabette ateroskleroz gelişmesinde en önemli rol oynayan faktör endotel disfonksiyonu olup bundada major patoloji nitrik oksit düzeyinde ve fonksiyonunda ki değişikliklerdir.

Asimetrik dimetilarjinin (ADMA) insanda nitrik oksit biyosentezinin majör inhibitörüdür. Yapılan son çalışmalarda plazma ADMA düzeylerindeki artışın endotel disfonksiyonu ve artmış aterogenez ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Birçok endokrin hastalıkta kardiyovasküler riske katkıda bulunan artmış ADMA düzeyleri saptanmıştır. Birçok bilim adamı ADMA'yı yeni bir kardiyovasküler risk faktörü olarak düşünmektedir.

Gelecekteki kardiyovasküler hastalıkları iyi predikte eden karotid arter intima-media kalınlığı(IMK), yetişkinlerde jeneralize aterosklerozun bir belirtecidir.

Biz yaptığımız bu çalışmada amacımız tip2 diyabet hastalarında ADMA düzeylerinin, kan lipid parametreleri, HbA1c ve karotis İMK arasında ki ilişkiyi irdelemekdi. Bu doğrultuda hastanemiz diyabet polikliniğine başvuran 41' erkek, 44'ü kadın olmak üzere tip2 diyabet hastasını çalışma grubumuza aldık. Yaptığımız çalışmada serum ADMA düzeyi ile HbA1c ile karotis intima media kalınlığı(İMK) parametreleri arasında ilişki gözlemledik fakat diğer parametreler (lipid profili, yaş , Diyabet yaşı...vs) arasında bu ilişkiyi gözlemedik, Daha önce ADMA ile yapılan çalışmalarla bizim çalışmamızı kıyasladığımızda bazı çalışmaların sonuçlarını bizim çalışmamızın sonuçları ile paralel bulurken, bazı çalışmaların sonuçlarını ise zıt yönde bulduk. Bunu da yapılan çalışmalarda metodoloji farkının olması, kullanılan laboratuvar yöntemlerinin değişkenliği, çalışma yapılan grublardaki vaka sayısının çoğunda yetersiz olması gibi etmenlere bağladık ve bu alanda daha geniş ve daha ciddi çalışmalara gereklilik var olduğunu vurguladık.

KISALTMALAR

AACE; American Assos.Of Clinic
Endocrinologist

ABC-1;ATP-binding cassette protein 1

BMI; Body Mass Index

ADA;Amerikan Diyabet Birliği)

ADMA;Asimetrik dimetilarginin

AGE;İleri glikasyon son ürünlerinin

AKG;Açlık Kan Glukozu

Anti-GAD; Anti-glutamik asit
dekarboksilaz

BNP;β-natriüretik Peptid

CARDIAC;Coronary Artery Risk
Determination investigatingthe Influence
of ADMA Concentration

CETP;Kolesterol Ester Transfer Proteini

CRP ;C-Reaktif Protein

DCCT;Diyabetes Control an
Complications Trial

DDAH;Dimetil-arginin
Dimetilaminohidrolaz

EASD;Avrupa Diyabet Çalışma Birliği

FFA; Fosforik Asid

FGF; Fibroblast Growth Faktör

GDM;Gestasyonel Diabetes mellitus

GHb; Glike Hemoglobin

HPLC;High Performance Liquid
Cromotography

IAA;İnsulin Otoantikor

ICA;Adacık Hücresi Sitoplazmik Antikor

IDF;Uluslararası Diyabet Federasyonun

IFG; Bozulmuş Açlık Glukozu

IGT;Bozulmuş Glukoz Toleransı

IMK;İntima-Media Kalınlığı

KAH;Koroner Arter Hastalığı

KVH;Kardiyovasküler Hastalık

LADA ; Latent Autoimmune Diyabetes
Adult

LC-MS;Liquid Cromotography –Mass
Spektrofotometri

L-NMMA;NG-monometil-L-arjinin

LpL;Lipoprotein Lipaz

MetS; Metabolik Sendrom

NCEP/ATP III;Amerika Birleşik
Devletleri Ulusal Kolesterol Eğitim
Program/Yetişkin Tedavi Paneli III

NDDG;Amerikan Ulusal Diyabet Veri
Toplama Grubu

NO;Nitrik Oksit

NOS;Nitrik Oksit Sentetaz

OGTT ;Oral Glukoz Tolerans Testi

PRMT;Proteinin arjinin N metil transferaz

PROSPER;Prospective Study of
Pravastatin in the Elderly at risk

SDMA;Simetrik Dimetilarginin

TURDEP;Türkiye Diyabet Epidemiyoloji

UKPDS;United Kingdom Prospective
Diyabetes Study-

VCAM;Viral Capsid Antijen Molekülü

VEGF;Vasküler Endotel Growth Faktör

WHO;Dünya Sağlık Örgütü

TABLolar VE GRAFİKLER

Tablo -1 Dünya çapında Diyabetli hasta sayısının izlediği trend.....	8
Tablo-2 DM ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri.....	10
Tablo 3 OGTT Endikasyonları.....	12
Tablo-4 WHO 1999 Kriterlerine göre OGTT yorumu.....	13
Tablo 5 DM'nin etiyolojik sınıflaması.....	14
Tablo-6 GDM için ADA kriterleri.....	20
Tablo-7 Metabolik sendrom(MetS) için en çok kabul gören tanı kriterleri.....	22
Tablo-8 Değişik lipid düzeylerine göre risk durumu.....	41
Tablo-9 NCEP ATPIII Güncellenmiş LDL- K hedefleri.....	42
Tablo-10 Erişkinde diyabetik dislipidemi tedavisinde öncelik sırası.....	43
Tablo-11 Glikozillenmiş hemoglobinler ve referans aralıkları.....	43
Tablo-12 ADMA'nın yükseldiği durumlar.....	53
Tablo-13 Serum ADMA düzeyi 0,6'nın altında olan vakalar.....	61
Tablo-14 Serum ADMA düzeyi 0,6 ve üzerinde olan vakalar.....	62
Tablo-15 Frekans dökümü.....	63
Tablo-16 Ortalama değerler.....	63
Tablo-17 ADMA düzeyi 0.6 nın altında ve üstünde olan olgular arasındaki ilişki.....	64
Tablo-18,19 ADMA düzeyi ile kilo, boy, BMI, yaş ve DM yaşı arasında ki ilişki.....	65
Tablo-20,21 ADMA düzeyi ile T.kolesterol, Trigliserid, LDL ve HDL düzeyleri arasında ki ilişki.....	66
Tablo-22,23 ADMA düzeyi ile TSH, ft4, üre ve kreatinin düzeyleri arasında ki ilişki.....	67
Tablo-24,25 ADMA düzeyi ile HbA1c ve HsCRP arasında ki ilişki.....	68
Tablo-26,27 ADMA düzeyi ile IMK arasında ki ilişki.....	69
Tablo-28 Farklı grupların ADMA ile ilişkisi.....	70
Grafik-1 2003 yılı değişik bölgelerde ki Diyabet prevalansı.....	9
Grafik-2 ADMA düzeyi ile HbA1c arasında ki ilişki.....	68
Grafik-3 ADMA düzeyi ile IMK arasında ki ilişki.....	69

KAYNAKLAR

- 1)Sodeman WA, Sodeman TM: Sodeman's Pathologic Physiology mechanisms of disease. Çevirenleri: V.Cesur, N.Kemal, 1.Baskı, Hekimler Birliği Vakfı Türkiye Klinikleri Yayınevi. Ankara 1992 Cild 2.
- 2)Yenigün M,Altuntaş Y:Her yönüyle Diabetes Mellitus;2001
- 3)National Diyabetes data group. Classification and diagnosis of Diabetes mellitus and categories of glucose tolerance. Diyabetes; 1999;28:1039-57
- 4)Lebovitz HE: Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. In: Lebovitz HE, Ed, Therapy for Diabetes mellitus and related disorders. American Diyabetes Association clinical education series, Third edition, Virginia1998;4-7
- 5)The expert committee of the diagnosis and classification of the Diabetes mellitus: Report of the expert committee on the diagnosis and clasification of Diabetes mellitus. Diyabetes Care, 20(suppl 1) 1997:1183-97
- 6) Gray MA. Historical developments in the drug therapy of Diyabetes. Orthop Nurs, 1997; 16(2):81-7
- 7)Asita S. Sarrafzadeh, M.D., Nuri Sarafian, PH.D., Almut Von Gladis, PH.D.Ibn Sina(Avicenna):Historical Vignette, Neurosurg Focus 2001; 11
- 8)Doç. Dr. Mustafa Yenigün, Bilim Tarihi Uzmanı Neslihan Ener. Diyabetes Mellitus'un Tarihçesi. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Doç. Dr. Mustafa Yenigün.(ed) _stanbul Nobel Tıp Kitapları Ltd. Sti, 2001; 3-6
- 9) Hatemi H: Diabetes Mellitusun tarihçesi. Aktüel tip dergisi 7: 497-499 1996.
- 10)Erdoğan G: Diabetes Mellitusun tedavisi 1.baskı. Bilimsel tıp yayınevi. Ankara 1997
- 11)Bates A:Diyabetes in old age. Pract Diyabetes 1986;3:120-123
- 12)Bağrıaçık N:Tanı, komplikasyonlara yaklaşım, tedavi konsensus el kitabı. Novo Nordisk Diyabet serisi yayınları. İstanbul 1997

- 13)** Eschwege E, Simon D, Balkau B. The growing burden of Diabetes in the world population. *International Diabetes federation Bulletin* 1997;42:14-9.
- 14)** De Courten M, Bennett PH, Tuomilehto J, Zimmet P. Epidemiology of NIDDM in non-europids. In; Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA, editors. *International textbook of Diabetes mellitus*. 2nd edn. Chichester; Wiley, 1997:143-70
- 15)** International Diabetes Federation; World Diabetes Foundation; Diabetes atlas. 2nd edition. Brussels, International Diabetes Federation Publ; 2003
- 16)** Satman I, Yılmaz MT, Şengül A. Population-based study of Diabetes mellitus and risk characteristic in Turkey: Result of the Turkish Diabetes Epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002;25:1551-1556
- 17)** Keleştimur F, Çetin M, Paşaoğlu H, Çoksevrim B, Çetinkaya F, Ünlühizarcı K. The prevalence and identification risk factors for type 2 Diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Kayseri, central Anatolia, Turkey. *Acta Diabetologica* 1999;36:85-91
- 18)** Eastman R.C., Cowie C.C., Haris M.I.. Undiagnosed Diabetes or impaired glucose tolerance and cardiovascular risk. *Diabetes care* 1997; 20:127-128
- 19)** Neufeld N.D, Raffel L.J, Landon C, Ida Chen Y-D, Vadhem CM. Early presentation of type 2 Diabetes in Mexican-American youth. *Diabetes care* 1998; 21:80-86
- 20)** American Diabetes Association: American Diabetes Association Complete Guide to Diabetes. 2nd edition. ADA, Alexandria, 1999
- 21)** Shaw JE, Zimmet PZ, McCarthy D, de Courten M. Type 2 Diabetes worldwide according to the new classification and criteria. *Diabetes Care* 2000;23(Suppl.2):B5-B10
- 22)** International Diabetes Federation; Diabetes Atlas 3rd Edition; Brussels, IDF Publ, 2006
- 23)** Clinical Practice Recommendations. Diagnosis and classification of Diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007;30(Suppl.1):S4-47

- 24)**The DECODE Study Group; on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality. Comparison of fasting and 2-hour glucose criteria. Arch Intern Med. 2001;161:397-404
- 25)**Burant CF:Medical Management of Type Two Diabetes 5th Ed.American Diabetes Association 2004
- 26)**American Diabetes Association :Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Diabetes Care 27 (suppl.1)2004;5:5-10
- 27)**National Diabetes data group. Classification and diagnosis of Diabetes mellitus and categories of glucose tolerance.Diabetes 1999;28:1039-57
- 28)**World Health Organization Department of Noncommunicable Disease Surveillance ;Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation,WHO Publ,Geneva,1999
- 29)**The expert committee of the diagnosis and classification of the Diabetes mellitus: Follow up Report on the diagnosis of Diabetes mellitus. Diabetes Care,
- 30)**Palmer JP:Predicting IDDM.Diabetes reviews, 1991;1:1039-1057
- 31)**Tuomilehto J,Zimmet P, Mackay IR et al ;Antibodies to glutamic acid decarboxylase as predictors of IDDM before clinical onset of disease.Lancet 1994;343: 133-135
- 32)**Matthews DR, Hosker JP, Rudenski A, Turner RC.Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 1985; 28: 401-411.
- 33)**Bergman RN, Idris ZY, Bowden CR, Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. Am J Physiol 1979; 26: E 667-677.
- 34)**De Fronzo RA, Tobin JD, Andres R: A Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. Am J Physiol 1979; 237(3): 2214-2233.

- 35)**National Diyabetes Data Group. Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and categories of glucose intolerance. *Diyabetes* 1979;28: 1039- 57
- 36)**World Health Organization. WHO Study Group. Diabetes Mellitus. Geneva. Tech Rep Ser 1985;727:1- 113.
- 37)**Atkinson MA, Maclaren NK:The pathogenesis of insülin dependent Diyabetes .N.Englend .J.Med. 1994;331:1428-1436
- 38)**Baekkeskov S, Neilsen JH, Marnier B, Bilde T, Ludvigsson J, Lernmark A:Autoantibodies in newly diagnosed Diyabetic children with immunoprecipitate human pancreatic islet cell proteins .*Nature* 1982;298:167-169
- 39)**Lu J, Li Q,Xie H, Chen Z, Borovitskaya AE, Maclaren NK, Notkins AL, Lan MS: Identification of a second transmembrane protein tyrosine phosphatase IA-2 Beta ,as an autoantigen insulin dependent Diabetes mellitus :precursor of the 37-kDa tryptic fragment *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:2307-2311
- 40)**Cantor AB, Krischer JP, Cuthbertson DD, Schatz DA, Riley WJ, Malone J, SchwartzS,Quattrin T, Maclaren NK:Age and family relationship accentuate the risk of IDDM in relatives of patients with insulin dependent Diyabetes *J.Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3739-3743
- 41)**Huang W.Connor E, Dela Rosa T, Muir A, Schatz Dsilverstein J, Crockett S, She JX, Maclaren NK:Although DR3-DRQB1 may be associayed with multiple component disease of autoimmune polyglanduler syndromes, the human leukocyte antigen DR4-DRQB110302 haplotype is implicated only in beta cell autoimmunity *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1-5
- 42)**Banerji M, Lebovitz H:Insulin sensitive and insulin resistant variants in IDDM. *Diyabetes* 1989;38:784-792
- 43)**İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları 2. Baskı Güneş Kitabevi 2003
- 44)**American Diyabetes Association Clinical Practice Recommendations, Gestasyonel Diabetes Mellitus. *Diyabetes Care* 2004;21(Suppl 1): 88-90

- 45)** Carr SR. Screening for gestational Diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998;21: B14-18
- 46)** Langer O, Rodriguez DA, Xenakis EMJ, McFarland MB, Berkus MD, Arrendondo F: Intensified versus conventional management of gestational Diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1036-1047
- 47)** Pallardo F, Herranz L, Garcia-Ingelmo T et al. Early postpartum metabolic assesment in women with prior gestational Diabetes . *Diabetes Care* 1999;2: 1053 -1058
- 48)** Andrew t. Hattersley: Maturity-onset Diabetes of the young. *Textbook of Diabetes*. Ed. John c: Pickup, Gareth Williams; Blackwell Science; Cahpter 2003;24.p 24.1-24.12
- 49)** Fajans SS, Graeme IB, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity onset Diabetes of the young. *N Engl J Med* 2001;345: 971-80
- 50)** Pearson ER, Velho G, Clark P et al. Beta-cell genes and Diabetes: quantitative differences in te pathophysiology of hepatic nuclear factor-1 alpha and glucokinase mutations. *Diabetes* 2001;50: S101-7
- 51)** Ford ES, Giles WH. A Comparison of the metabolic syndrome using two propesed definitions. *Diabetes Care* 26:575-581, 2003
- 52)** Zimmet P, Alberti KGMM, Shaw J, Global and societal implications of the Diabetes epidemic 2001;414:782-91
- 53)** Boyko EJ, Fujimoto WY, Leonotti DL, Newell-Morris I. Visceral adiposity and risk of typge 2 Diabetes. A prospective study among Japanese Americans. *Diabete Care* 2000;23:465-71
- 54)** Van Dam RM, Boer JMA, Feskens EJ. Parental history of Diabetes modifies the assoziation between abdominal adiposity and hyperglycemia. *Diabetes Care* 2001;24:1454-9

- 55)**McCance DR,Pettitt DJ,Hanson RL et al. Birth weight and non-insulindependent diabetes ;thrifty genotype;thrifty phenotype, or surviving small bay genotype? Br Med J 1994;308:942-5
- 56)**Boyko EJ. Proportion of type 2 Diyabetes cases resulting from impaired fetak growth. Diyabetes Care 2000;23:1260-4
- 57)**American Diyabetes Associations : Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.Diyabetes Care 2004;27 (suppl.1);s:5-10
- 58)**Medici F, Hawa M, Lanarai A, Leslie REG. Concordance rate for type 2 Diabetes mellitus in monozygotic twins: Actuarial analysis. Diyabeteologia 1999;42:145-50
- 59)**De Fronzo RA., Bonadonna RC., Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM in: Alberti KGMM, Zimmet P, De Fronzo RA, Keen H (eds). International Textbook of Diabetes Mellitus John Witey&. Sons Ltd. 1997; 81:635-689
- 60)**Yki-Jaervinen H. Insulin rezistance in type 2 Diyabetes. In: Pickup JC, Williams G, eds. Textbook of Diyabetes .Oxford: Blackwell Science;2003. Ch. 22: 22.1-22.19
- 61)**Gedik O. Diabetes mellitus, Hacettepe İç Hastalıkları Kitabı; editör,Yasavul Ü, Hacettepe Üniversitesi Yayınları 2003
- 62)**Wilding JPH. Obesity and nutritional factors in the pathogenesis of type 2 Diabetes Mellitus. In: Pickup JC, Williams G, eds. Textbook of Diyabetes. Oxford: Blackwell Science 2003. Ch.22.9.22.1-22.19
- 63)**White MF. Insulin receptor signalling and regulation . In: Pickup JC, Williams G, eds. Textbook of Diyabetes. Oxford: Blackwell Science 2003. Ch.21.p.21.1-21.16
- 64)**Greenspan FS, Gardner DG, Basic and Clinical endocrinology, Seventh edition, Lange Medical Boks/Mcgraw-Hill 2004
- 65)**Wareham NJ, Day NE. Byrne CD, Hales CN, Williams R. Fasting proinsulin concentrations predict the development of type 2 Diyabetes. Diyabetes Care 1999;

22: 262-70.

66) Marshak S, Leibowitz G, Berruzzi F, Socci C, Kaiser N, Gross GJ, Cerasi E, melloul D. Impaired beta cell functions induced by chronic exposure of cultured human pancreatic islet to high glucose. *Diabetes* 1999; 48: 12360-36.

67) Furukawa H, Can-oil R, Steiner DF. Long term elevation of free fatty acids leads to delayed processing of proinsulin and prohormon convertases 2 and 3 in the pancreatic beta cell line MIN6. *Diabetes* 1998; 47(Suppl. 1); A262.

68) Zander M, Madsbad S, Madsen JL. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 Diabetes: a parallel-group study. *Lancet* 2002; 359: 824-30

69) Holst JJ. Glucagon-like peptide-1: from extract to agent. The Claude Bernard Lecture, 2005. *Diabetologia* 2006 49: 253-60

70) Marchesini G, Brizi M, Bianchi G et al. Nonalcoholic fatty liver disease. A feature of metabolic syndrome. *Diabetes* 2001;50:1844-50

71) Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Design and methodologic considerations for the feasibility phase. The DCCT Research Group. *Diabetes*. 1986;35(5):530-45.

72) Candeğer Yılmaz, Temel Yılmaz, Şazi İmamoğlu. Diabetes Mellitus'ta kronik komplikasyonların patogenezi. In: *Diabetes Mellitus 2000*, Mayıs 2000, Gri Tasarım, pp: 135-138.

73) Orhan Y. Diabetes Mellitus. In: *Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları*, ed. Sencer E, Nobel, 2001, İstanbul, sayfa 246-86.

74) American Diabetes Association. Screening for Diabetes. *Diabetes Care* 2002;25(Suppl.);521-4

75) Bierman EL. Atherogenesis in Diabetes. *Atheroscler Thromb* 1992;12:647-56

76) American Diabetes Association. Diabetic dyslipidemia. *Diabetes Care* 2000; 23(Suppl 1): 57-60

- 77) Betteridge DJ. Risk factors for arterial disease in Diabetes: dyslipidemia . In: Tooke JE, editor. Diabetic angiopathy. London: Arnold, 1999;65-92
- 78) Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2000;106:453-8
- 79) Steinberg D. Oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation* 1997;95:1062-71
- 80) Ginsberg HN; Illingworth DR: Postprandial dyslipidemia: an atherogenic disorder common in patients with Diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2001;88:9-15
- 81) Mahley RW, Rall Jr SC. Type III hyperlipoproteinemias (dysbetalipoproteinemia; remnant particle disease). In: Betteridge DJ, Illingworth DR, Shepherd J, editors. *Lipoproteins in health and disease*. London: Arnold 1999:719-36
- 82) Hamstein A, Karpe F. Triglycerides and coronary heart disease- has epidemiology given us the right answer? In: Betteridge DJ, editor. *Lipids: current perspectives*. London: Martin Dunitz, 1996:43-68
- 83) Syvanne M, Taskinen M-R. Lipids and lipoproteins and coronary risk factors in non-insulin dependent Diabetes mellitus. *Lancet* 1997;350 (supp)11:120-123
- 84) Turner RC, Millns H, Neil HAW et al. for the United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent Diabetes mellitus: United Kingdom prospective Diabetes study (UKPDS:23). *Br Med J* 1998;316:823-8
- 85) Howard BV, Robbins DC, Sievers ML et al. LDL cholesterol as a strong predictor of coronary heart disease in Diabetic individuals with insulin resistance and low LDL. The Strong Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:830-5
- 86) Stamler J et al. For the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Diabetes, other risk factors and 12 year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434-4

- 87)** Lamarche B, Lemieux I, Despres JP. The small, dense LDL phenotype and risk of coronary heart disease: epidemiology, patho-physiology and therapeutic aspects. *Diabetes Med* 1999;25:199-211
- 88)** Schmitz G, Willamson E: High density lipoprotein metabolism, reverse cholesterol transport and membran protection. *Curr Opin Lipidol* 1991;2:117-89
- 89)** Schaefer EJ, Asztalos BF. Cholesteryl ester transfer protein inhibition, high-density lipoprotein metabolism and heart disease risk reduction. *Curr Opin Lipidol* 2006;17:394-8
- 90)** Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, et al, AHA/ACC; National Heart, Lung and Blood Institute. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006;113:2363-72
- 91)** American Diabetes Association, Standards of medical care in Diabetes-2008. *Diabetes Care* 2008;31(Suppl 1);12-20
- 92)** Sacks AB. Carbohydrates. In: Burtis C, Ashwood E, Bruns DE, eds. *Tietz fundamental of clinical chemistry and molecular diagnostics*. 6th edition. St Louis, Missouri, Elsevier Saunders ;2008. P.373-401
- 93)** Sacks AB, Carbohydrates. In: Burtis C, Ashwood E, Bruns DE, eds. *Tietz Textbook of clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 4th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders; 2006.p.837-99
- 94)** Marshall SM, Barth JH. Standardization of HbA1c measurements-a consensus statement. *Diabetic Med* 2000;17:5-6
- 95)** UKPDS study 35. *BMJ* 2000;321:405-12
- 96)** Cabalero AE. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to Diabetes and heart disease. *Obes Res* 2003;11:1278-89
- 97)** Lim SC, Caballero AE, Smakowski P et al. Soluble intercellular adhesion molecule, vascular cell adhesion molecule, and impaired microvascular reactivity are early markers of vasculopathy in type 2 Diabetic individuals without microalbuminuria. *Diabetes Care* 1999;22:1865-70

- 98)** Bloomgarden ZT. Consequences of Diabetes. Cardiovascular disease. *Diabetes Care* 2004;27:1825-31
- 99)** Hedblad B, Nilsson P, Engstrom G: Insulin resistance in non Diabetic subjects is associated with increased incidence of myocardial infarction and death. *Diabet Med* 2002 Jun; 19: 470-475.
- 100)** Cerasi E. Insulin deficiency and insulin resistance in the pathogenesis of NIDDM: is a divorce possible? *Diabetologia* 1995; 38: 992-97.
- 101)** Sobel BE. Insulin resistance and thrombosis: a cardiologist's view. *Am J Cardiol* 1999;84:37-41
- 102)** Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients: the heart prevention evaluation study investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-53
- 103)** Vlassara H. Recent progress in advanced glycation end products and diabetic complications. *Diabetes Care* 1996;45(Suppl 3):105-8
- 104)** Bernard S, Serusclat A, et al. Incremental predictive value of carotid ultrasonography in the assessment of coronary risk in a cohort of asymptomatic type 2 Diabetic subjects. *Diabetes Care* 2005;28:1158-1162
- 105)** Mitsuhashi N, Onuma T, Kubo S, Takayanagi N, Honda M, Kawamori R. Coronary artery disease and carotid artery intima media thickness in Japanese type 2 Diabetic patients. *Diabetes Care* 2002;25:1308-1312
- 106)** Chambless LE, Folsom AR, et al. Risk factors for progression of common carotid atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987-1998. *Am J Epidemiol* 2002;155:38-47
- 107)** Groot E, Hovingh K, et al. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation* .2004;109(suppl III):III-33- 38
- 108)** Stevens J, Cai JJ, Evans GW. Impact of body mass index on changes in common carotid artery wall thickness

- 109)** Stern MP: Diabetes and cardiovascular disease: the “common soil” hypothesis. *Diabetes* 1995;44:369–374
- 110)** Baldassarre D, Amato M, Bondioli A, Sirtori CR, Tremoli E. Carotid artery intima media thickness measured by ultrasonograph in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors. *Stroke*. 2000;31:2426-2430
- 111)** Polak JF, O’Leary DH, Kronmal RA et al. Sonographic evaluation of carotid artery atherosclerosis in the elderly: relationship of disease severity to stroke and transient ischemic attack. *Radiology* 1993; 188 : 363-70
- 112)** Cooke JP: Does ADMA cause endothelial dysfunction? *ArteriosclerThrom Vasc Biol*. 2000;20: 2032-37
- 113)** Jiang J, Tang Y, Li N, Deng H, Li Y: Effect of simvastatin on endothelium-dependent vasorelaxation and endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *Acta Pharmacol*. 2004;25: 893-901
- 114)** Sela BA: ADMA (Asymmetric dimethylarginine) the inhibitor of nitric oxide (NO) synthesis: a new marker for vascular pathology. *Harefuah*. 2005;144 : 655-9
- 115)** Endemann DH, Schiffrin E: Endothelial Dysfunction. *J Am Soc. Nephrol*. 2004;15:1983-92
- 116)** Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992;339: 572-575.
- 117)** Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP: Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation*. 1999;99: 1141-46,
- 118)** Gornik HL, Creager MA: Arginine, endothelial and vascular health. *J of Nutr*. 2004;134: 2880-87
- 119)** Chauhan A, More RS, Mullins PA: Aging-associated endothelial dysfunction in humans is reversed by L-Arginine. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28: 1796-1804

- 120)**Achan V, Ho HK, Heeschen C, Stuehlinger M, Jang JJ, Kimoto M, Vallance P, Cooke JP: ADMA regulates angiogenesis genetic and metabolic evidence. *Vasc Med.* 2005;10 : 7-14
- 121)** Stühlinger M, Abbasi F, Chu JW, Lamendola C, McLaughlin TL, Cooke JP, Reaven GM, Tsao PS: Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *J Am.Med.Assoc.*2002;287:1420-26
- 122)**Lentz SR, Rodionow RN, Dayol S: Hyperhomocysteinemia, endothelial dysfunction and cardiovascular risk: the potential role of ADMA. *Atherosclerosis Suppl.*2003;4: 61-5
- 123)** Holven KB, Haugstad TS, Holm T, Aurust P, Ose L, Nenseter MS: Folic acid treatment reduces elevated plasma levels of asymmetric dimethylarginine in hyperhomocysteinaemic subjects. *Br J Nutr.* 2003;89:359-63
- 124)**Calver A, Collier J, Leone A, Moncada S, Vallance P. Effect of local intra-arterial asymmetric dimethylarginine (ADMA) on the forearm arteriolar bed of healthy volunteers. *J Hum Hypertens* 1993; 7:193-194.
- 125)**Perticone F, Sciacqua A, Maio R, et al. Asymmetric dimethylarginine, L-arginine, and endothelial dysfunction in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 518-523.
- 126)**Achan V, Broadhead M, Malaki M, et al. Asymmetric dimethylarginine causes hypertension and cardiac dysfunction in humans and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1455-1459.
- 127)**Böger RH, Bode-Böger SM, Szuba A, Tsao PS et al. Asymmetric dimethylarginine: a novel risk factor for endothelial dysfunction. Its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998;98:1842-1847.
- 128)**Böger RH, Lentz SR, Bode-Böger SM, Knapp HR, Haynes WG. Elevation of asymmetrical dimethylarginine may mediate endothelial dysfunction during experimental hyperhomocyst(e)inaemia in humans. *Clin Sci (Lond)*2001; 100: 161-167.

- 129)**Böger RH, Sydow K, Borlak J, et al. LDL cholesterol upregulates synthesis of asymmetrical dimethylarginine in human endothelial cells: involvement of S-adenosylmethionine-dependent methyltransferases. *Circ Res* 2000; 87: 99-105.
- 130)**Jia SJ, Jiang DJ, Hu CP, Zhang XH, Deng HW, Li YJ. Lysophosphatidylcholine-induced elevation of asymmetric dimethylarginine level by the NADPH oxidase pathway in endothelial cells. *Vascul Pharmacol* 2006; 44: 143-148.
- 131)**Kryzuzanowska K, Mittermayer F, Kopp HP, Wolzt M, Schernthaner G: Weight loss reduces circulating asymmetrical dimethylarginine concentrations in morbidly obese women. *J Clin Endocrinol Metab.*2005;89:277-81
- 132)**Eid HM, Arnesen H, Hjerkin EM, Lyberg T, Seljeftat I: Relationship between obesity, smoking and the endogenous nitric oxide synthase inhibitor, ADMA. *Metabolism.* 2004;53 :1574-9
- 133)**Fleck C, Schweitzer F, Karge E, Busch M, Stein G: Serum concentration of asymmetric (ADMA) and symmetric (SDMA) dimethylarginine in patients with chronic kidney diseases. *Clin Chim Acta.* 2003;336:1-12
- 134)**Raconi P, Tripepi G, Malberti F, Testa S, Mallamaci F, Zoccali C: Asymmetrical Dimethylarginine Predicts Progression to Dialysis and Death in Patients with Chronic Kidney Disease: A Competing Risks Modeling Approach. *J Am Soc Nephrol.*2005; 8 : 1-5
- 135)**Mallamaci F, Tripepi G, Cutrupi S, Malotino LS, Zoccali C: Prognostic value of combined use of biomarkers of inflammation, endothelial dysfunction, and myocardial pathology in patients with ESRD. *Kidney Int.* 2005; 2330-7
- 136)**Sydow K, Hornig B, Arakawa N, Bode-Boger SM, Tsikas D, Munzel T, Boger RH: Endothelial dysfunction in patients with peripheral arterial disease and chronic hyperhomocysteinemia : potential role of ADMA. *Vasc Med* 2004;. 9:93-101

- 137)**Kielstein JT, Stefanie Mb, Frölich JC, Ritz E, Haller H, Fliser D: Asymmetric Dimethylarginine, blood pressure, and renal perfusion in elderly subjects. *Circulation*.2003; 107:1891-99
- 138)**Arikan E, Karadag CH, Guldiken S. Asymmetric dimethylarginine levels in thyroid diseases. *J Endocrinol Invest* 2007; 30: 186-191.
- 139)**Hermenegildo C, Medina P, Peiró M, et al. Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, is elevated in hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab*2002;87:5636-5640.
- 140)**Ozcan O, Cakir E, Yaman H, et al. The effects of thyroxine replacement on the levels of serum asymmetric dimethylarginine (ADMA) and other biochemical cardiovascular risk markers in patients with subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 203-206.
- 141)**Chan NN, Chan JC. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a potential link between endothelial dysfunction and cardiovascular diseases in insulin resistance syndrome?. *Diabetologia* 2002; 45: 1609-1616.
- 142)**Garcia RG, Perez M, Maas R, Schwedhelm E, Böger RH, López-Jaramillo P. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in metabolic syndrome. *Int J Cardiol* 2007; 122: 176-178
- 143)**Lin KY, Ito A, Asagami S, Kimoto M, Tsuji H, Reaven GM, Cooke JP: Impaired nitric oxide synthase pathway in Diabetes mellitus. *Circulation*. 2002;106:987-92
- 144)**Tarnow L, Hovind P, Teerlink T, Stehouwer CDA, Parving H: Elevated plasma Asymmetric Dimethylarginine as a marker of cardiovascular morbidity in early Diabetic nephropathy in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:765-69
- 145)**Makino N , Maeda T, Sugano M, Watanabe R, Abe N: High serum TNF- α level in Type 2 Diabetic patients with microangiopathy is associated with eNOS down-regulation and apoptosis in endothelial cells. *J Diabetes Complications*. 2005;19: 347- 55

- 146)**Xiong Y, Lei M, Fu S, Fu Y: Effect of Diabetic duration on serum concentrations of endogenous inhibitor of nitric oxide synthase in patients and rats with Diabetes. *Life Sci.* 2005;77:149-59
- 147)**Marra M, Bonfigli AR, Testa R, Testa I, Gambini A, Coppa G: High-performance liquid chromatographic assay of asymmetric dimethylarginine, symmetric dimethylarginine, and arginine in human plasma by derivatization with naphthalene-2,3-dicarboxaldehyde. *Anal Biochem.*2003;318:13-7
- 148)**Martes-Lobenhoffere J, Krugo L, Bade-Boger SM: Determination of arginine and ADMA in human plasma by liquid chromatography/mass spectrometry with the isotope dilution technique. *J Mass Spectrom.*2004;39:1287-94
- 149)**Krzyzanowska K, Mittermayer F, Krugluger W, et al. Asymmetric dimethylarginine is associated with macrovascular disease and total homocysteine in patients with type 2 Diabetes. *Atherosclerosis* 2006;189: 236-240.
- 150)**Paiva H, Lehtimäki T, Laakso J, et al. Plasma concentrations of asymmetric-dimethyl-arginine in type 2 Diabetes associate with glycemic control and glomerular filtration rate but not with risk factors of vasculopathy. *Metabolism* 2003; 52: 303-307.
- 151)**Krzyzanowska K, Friedrich M, Micheal W, Schernthaner G. Asymmetric Dimethylarginine Predicts Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1834–1839
- 152)**Maciej TM, Pawel W, Anetta U, Grzegorz O, Terasa A, Jacek S et al, *Krakow, Poland* The Search for the Association of Plasma Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) with IMT in Type 2 Diabetic Subjects. *Diabetes Care* 2008;25:1059-1167
- 153)**Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, Usui M, Ueda S, Okuda S, Imaizumi T (1999) Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 99:1141–1146

- 154)**Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH et al. The role of carotid arterial intimamedia thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998;128:262-269.43
- 155)**O’Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, et al. Carotid-artery intima and media thickness as
- 156)**Lundman P, Eriksson MJ, Stuhlinger M, Cooke JP, Hamsten A, Tornvall P: Mild-to-moderate hypertriglyceridemia in young men is associated with endothelial dysfunction and increased plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:111–116
- 157)**Surdacki A, Nowicki M, Sandmann J, Tsikas D, Boeger RH, Bode-Boeger SM, Kruszelnicka-Kwiatkowska O, Kokot F, Dubiel JS, Froelich JC: Reduced urinary excretion of nitric oxide metabolites and increased plasma levels of asymmetric dimethylarginine in men with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;33:652– 658
- 158)**Shinohara K, Shoji T, Kimoto E, Yokoyama H, Fujiwara S, Hatsuda S, Maeno T, Fukumoto S, Emoto M, Koyama H, Nishizawa Y: Effect of atorvastatin on regional arterial stiffness in patients with type 2 Diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb* 2005;12:205–210
- 159)**Eid HM, Eritsland J, Larsen J, Arnesen H, Seljeflot I: Increased levels of asymmetric dimethylarginine in populations at risk for atherosclerotic disease: effects of pravastatin. *Atherosclerosis* 2003;166:279–284
- 160)**Markus Juonala, Jorma S.A. Viikari, Georg Alfthan et al. Brachial Artery Flow-Mediated Dilation and Asymmetrical Dimethylarginine in the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation*. 2007;116:1367-1373
- 161)**Sung VB, Lehtimaki T, Laakso J, Laaksonen R, et al. Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine. *Circulation*;2003:116928-10
- 162)**Satoshi Yasuda, Shunichi Miyazaki, Munetake Kanda et al. Nonog intensive treatment of risk factors in patients with type-2 Diabetes mellitus is associated

with improvement of endothelial function coupled with a reduction in the levels of plasma asymmetric dimethylarginine and endogenous inhibitor of nitric oxide synthase *European Heart Journal* 2006;27, 1159–1165

163) Furuki K, Adachi H, Matsuoka H, et al. Plasma levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) are related to intima-media thickness of the carotid artery: an epidemiological study. *Atherosclerosis* 2007; 191:206-210

164) Schnabel R, Blankenberg S, Lubos E, et al. Asymmetric dimethylarginine and the risk of cardiovascular events and death in patients with coronary artery disease: results from the AtheroGene Study. *Circ Res* 2005; 97: e53-e59.

165) Schulze F, Lenzen H, Hanefeld C, et al. Asymmetric dimethylarginine is an independent risk factor for coronary heart disease: results from the multicenter Coronary Artery Risk Determination investigating the Influence of ADMA Concentration (CARDIAC) study. *Am Heart J* 2006; 152: 493.e1-e8.

166) Böger RH, Bode-Böger SM, Thiele W, Junker W et al. Biochemical evidence for impaired nitric oxide synthesis in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation* 1997;95:2068-2074.

167) Surdacki A, Nowicki M, Sandmann J. Reduced urinary excretion of nitric oxide metabolites and increased plasma levels of asymmetrical dimethylarginine in men with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;33:652-658.

168) Usui M, Matsuoka H, Miyazaki H, Ueda S et al. Increased endogenous nitric oxide synthase inhibitor in patients with congestive heart failure. *Life Sci* 1998;62:2425-2430.

169) Altinova AE, Arslan M, Sepici-Dincel A, Akturk M, Altan N, Toruner FB. Uncomplicated type 1 Diabetes is associated with increased asymmetric dimethylarginine concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1881-1885

170) Ari Hasan, Erdoğan Ercan, Yazıcı ve arkadaşları. Elektif perkütan transluminal koroner anjiyoplasti ve stent uygulanan hastalarda asimetric dimetilarjinin düzeylerinin istenmeyen kardiyovasküler olay gelişimini öngörmedeki değeri. 23.Ulusal Kardiyoloji Kongresi 2007,Antalya

171)Onat A, Hergenc G. Reduced asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels mediate in the protection from metabolic syndrome by smoking (letter). *Atherosclerosis* 2007

172)Onat A, Hergenc G, Can G, Karabulut A. Serum asymmetric dimethylarginine levels among Turks: Association with metabolic syndrome in women and tendency to be reduced in smokers. *Anadolu Kardiyol Dergisi* 2007

173)Kocael A, Taskin M. Plasma adhesion and inflammation markers: asymmetrical dimethyl-Larginine and secretory phospholipase A2 concentrations before and after laparoscopic gastric banding in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2007;17: 672-678.