

**T.C.  
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TİP 2 DİYABETİK HASTALARDA KORONER ARTER  
KALSİFİKASYONU İLE BİYOKİMYASAL PARAMETRELER  
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. Alpaslan KARABULUT  
UZMANLIK TEZİ**

**SİVAS**

**2009**

**T.C.  
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TİP 2 DİYABETİK HASTALARDA KORONER ARTER  
KALSİFİKASYONU İLE BİYOKİMYASAL PARAMETRELER  
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. Alpaslan KARABULUT  
UZMANLIK TEZİ**

**Yrd. Doç. Dr. Serhat İÇAĞASIOĞLU  
TEZ DANIŞMANI**

**Bu Tez, Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel araştırma projeleri Komisyon  
Başkanlığı Tarafından T-351 numara ile Tıpta Uzmanlık Tezi Olarak  
Desteklenmiştir.**

**SİVAS  
2009**

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kurulunun 12.03.2002 tarih ve 2002/1 sayılı kararı, Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğünün 28.03.2002 tarih ve 463 sayılı yazısı ile uygun görülen 'Tez Yazım Kılavuzu'na göre hazırlanmıştır.

## TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıda bulunan ve çalıőmamın planlanması ile yürütülmesinde ihtiyacım olan her noktada güven ve desteğini esirgemeyen başta değerli tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Serhat İÇAĞASIOĞLU'na ve tüm ihtisas sürem boyunca yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Mehmet ŐENCAN, Prof. Dr. H. Sebila DÖKMETAŐ, Prof. Dr. Mansur KAYATAŐ, Prof. Dr. Saniye TOPÇU, Prof. Dr. Fusun GÜLTEKİN, Doç. Dr. Özlem SAYGILI YÖNEM ve birlikte çalışma imkanı bulduğum diğer tüm hocalarıma sonsuz saygı ve Őükranlarımı sunuyorum.

Asistanlığa başladığım ilk günden itibaren dostlukları ve yardımları için değerli asistan arkadaşlarımla her birine ayrı ayrı ve tez çalıőmamda bana yardımcı olan Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. Cesur GÜMÜŐ ve Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Yrd. Doç. Dr. Ziyet ÇINAR'a sevgi ve teşekkürlerimi sunuyorum.

## İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	ii
SUMMARY .....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	iv
TABLolar ve ŞEKİLLER.....	vi
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Diabetes mellitus.....	3
2.1.1.Tanım.....	3
2.1.2.Epidemiyoloji.....	3
2.1.3.Sınıflandırılması.....	3
2.1.4.Tanı.....	6
2.1.5.Tip 2 Diabetes mellitus.....	8
2.1.6. Diyabetin Akut Komplikasyonları.....	9
2.1.6.1.Hipoglisemi.....	9
2.1.6.2. Ketoasidoz.....	9
2.1.6.3. Hiperosmolar Nonketotik Koma.....	10
2.1.6.4.Laktik Asidoz.....	10
2.1.7.Tip 2 Diyabetin Kronik Komplikasyonları.....	10
2.1.7.1.Mikrovasküler Komplikasyonlar.....	10
2.1.7.2.Makrovasküler Komplikasyonlar.....	11
2.2. Ateroskleroz.....	12
2.2.1.Ateroskleroz Patogenezi.....	13
2.2.2. Aterosklerozla İlgili Risk Faktörleri.....	14
2.3. Diabetes Mellitus ve Ateroskleroz İlişkisi.....	15
2.3.1.Diabetes mellitus'da hızlanmış ateroskleroz nedenleri.....	16
2.3.1.1. Endotel Disfonksiyonu.....	17
2.3.1.2. Dislipidemi.....	18

2. 3.1.3. Trombogenez.....	18
2. 3.1. 4. Oksidatif Stres ve İleri Glikozilasyon Ürünleri.....	18
2. 3. 1.5. Otonom nöropati.....	19
2. 3. 1. 6. İnsulin Direnci.....	19
2. 3. 1. 7. İnflamasyon.....	19
2. 4. Vasküler Kalsifikasyon.....	20
2. 4. 1. Vasküler Kalsifikasyon Mekanizmaları.....	21
2. 4. 2. Koroner Arterlerin Kalsifikasyonu.....	23
2. 4. 3. Koroner Arter Kalsifikasyonunun ÇKBT ile Tespiti.....	24
2. 4. 4. Koroner Arter Kalsiyum Skorunun Koroner Hastalıkla İlişkisi.....	25
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	29
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇLAR.....	49
7. KAYNAKLAR.....	50

## ÖZET

Diabetes mellitusta mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon riski artmıştır ve tip 2 diabetes mellitusta, kardiyovasküler hastalık en sık görülen ölüm nedenidir. Aterosklerozisin klasik risk faktörlerine diyabetik olgularda normal popülasyona oranla daha sık rastlanılmaktadır. Dislipidemi, hipertansiyon, yaş, obezite, sigara içme gibi klasik risk faktörleri yanında insülin direnci, endotel disfonksiyonu, inflamasyon gibi yeni risk faktörleri de diyabetik olgularda aterosklerozun gelişmesinde rol oynayabilmektedir. Koroner arterlerde kalsifik depozitler, koroner arter ateroskleroz plağı ile ilişkili olup aterosklerozun kesin bir göstergesidir. Klinik ve histopatolojik çalışmalar aterosklerotik koroner damar hastalığının şiddeti ile koroner kalsiyum arasındaki yakın ilişkiyi göstermektedir.

Çalışmamızda tip 2 diyabetik hastalarda, koroner arterdeki kalsifikasyon varlığı ile biyokimyasal parametreler ve aterosklerozun klasik risk faktörleri ve arasındaki ilişkiyi araştırdık. Bu çalışma Ocak-Aralık 2008 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'nde yatan hastalar arasında yapıldı. Çalışmaya, koroner arter hastalığı olmayan böbrek fonksiyonları normal olan, 41 (27 kadın, 14 erkek) tip 2 diyabetik hasta alındı. Hastaların klasik risk faktörleri ve biyokimyasal parametreler tespit edildikten sonra Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi (ÇKBT) ile koroner kalsiyum skorlama yapıldı. Olguların yaş ortalamaları  $52.12 \pm 5.85$  yıl, diyabet süreleri  $6.82 \pm 2.21$  yıl idi. 12 (%29.3) olgunun koroner arterlerinde kalsifikasyon saptanırken, 29 (%70.7) olguda koroner arterlerde kalsifikasyon saptanmadı. Koroner arter kalsiyum skoru (KAKS) için ise en düşük değer 0, en yüksek değer 481.6 ( $35.29 \pm 96.21$ ) olarak bulundu. KAKS ile klasik risk faktörleri ve biyokimyasal parametreler karşılaştırıldığında; bel çevresi, sistolik kan basıncı, total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein ve trigliserid arasındaki ilişki önemli bulundu ( $p < 0.05$ ).

Sonuç olarak diyabetik hastalarda koroner arter kalsifikasyonu aterosklerozla ilişkilidir. Ateroskleroz için risk faktörlerinin kontrolü koroner kalsifikasyonu önleyerek diyabetin ölümcül komplikasyonu olan koroner kalp hastalığını önleyecektir.

Anahtar kelimeler: Tip 2 DM, ateroskleroz, koroner arter kalsifikasyonu

## SUMMARY

Diabetes mellitus is associated with an increased risk for both micro and macrovascular complications, and cardiovascular diseases are the most common causes of death in type 2 diabetes mellitus patients. Traditional risk factors; such as dyslipidemia, hypertension, advanced age, obesity, cigarette smoking, and some non-classical risk factors including insulin resistance, endothelial dysfunctions, and inflammation may play a role the development of atherosclerosis in diabetic patients. Calcific deposits are related with coronary artery atherom layer in coronary arteries which is an evidence of atherosclerosis. Clinic and histopathologic studies show that intensity of atherosclerotic coronary vessel disease is closely related with coronary calcium score.

In our study, we investigated the relationship between the existence of coronary artery calcifications with biochemical parameters and traditional risk factors of atherosclerosis in type 2 diabetic patients. This study was carried out between January 2008 and December 2008 in The Internal Medicine Clinic of Cumhuriyet University Hospital. Forty one type 2 diabetic patients (27 female, 14 male), who have no coronary artery disease and have normal renal functions, were included in this study. Their traditional risk factors and biochemical parameters were determined and then all patients were scored coronary calcium by means of multislice computed tomography. The mean age of the patients was  $52.12 \pm 5.85$  years, duration of diabetes was  $6.82 \pm 2.21$  years. Coronary artery calcification was detected in 12 (29.3 %) patients, but coronary artery calcification was not detected in 29 (70.7 %) patients. The lowest coronary artery calcification score (CACS) was 0 and the highest CACS was  $481.60 (35.29 \pm 96.21)$ . When CACS was compared with blood biochemical parameters and traditional risk factors, the relationship between CACS with waist circumference, systolic blood pressure, total cholesterol, low density lipoprotein and triglyceride was found to be statistically significant.

In conclusion, coronary artery calcification is related with atherosclerosis. The control of risk factors for atherosclerosis will prevent coronary heart disease, which is the mortal complication of diabetes by preventing coronary calcification.

Key words: type 2 DM, atherosclerosis, coronary artery calcification



## SİMGELER VE KISALTMALAR

- ADA:** American Diabetes Association
- AGE:** Advanced Glycation and Product
- ATP III:** Adult Treatment Panel III
- CA:** Kalsiyum
- CRP:** C-Reaktif Protein
- ÇKBT:** Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi
- DCCT:** Diabetes Control and Complication Trial
- DKB:** Diyastolik Kan Basıncı
- DM:** Diabetes Mellitus
- EBBT:** Elektron Beam Bilgisayarlı Tomografi
- EKG:** Elektrokardiyografi
- HbA1C:** Glikozillenmiş Hemoglobin A1c
- HS-CRP:** Yüksek Sensitif C-Reaktif Protein
- HDL:** Yüksek Dansiteli Lipoprotein
- HÜ:** Hansfield Ünit
- ICAM:** Intraselüler Adezyon Molekülü
- IGF:** Bozulmuş Açlık Glikozu
- IGT:** Bozulmuş Glukoz Toleransı
- KABG:** Koroner Arter Bypass Greft
- KAH:** Koroner Arter Hastalığı
- KAK:** Koroner Arter Kalsifikasyonu
- KAKS:** Koroner Arter Kalsiyum Skoru
- KVH:** Kardiovasküler Hastalıklar
- LDL:** Düşük Dansiteli Lipoprotein

**MGP:** Matriks Gla Protein  
**MI:** Miyokard İnfarktüsü  
**NCEP :** Ulusal Kolesterol Eğitim Programı  
**NO:** Nitrik Oksit  
**OGTT:** Oral Glukoz Tolerans Testi  
**OPN:** Osteopontin  
**P:** Fosfor  
**PGI:** Prostosiklin  
**PI:** Fosfotidil İnozitol  
**PKM:** Perkütan Koroner Müdahale  
**PTH:** Paratroid Hormon  
**SICAM:** Soluble Intraselüler Adezyon Molekülü  
**SKB:** Sistolik Kan Basıncı  
**TG:** Trigliserid  
**TNF:** Tümör Nekrozis Faktör  
**TÜRDEP:** Türk Diyabet Epidemiyolojisi  
**UKPDS:** United Kingdom Prospective Diabetes Study  
**VLDL:** Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein  
**VCAM :** Vasküler Selüler Adezyon Molekülü  
**VKİ:** Vücut Kitle İndeksi  
**WHO:** Dünya Sağlık Örgütü

## RESİMLER VE TABLolar LİSTESİ

<b>Tablo 2.1.</b> DM ve glukoz intoleransı tanı kriterleri.....	8
<b>Tablo 2.2.</b> DM’de aterosklerozun artmasına neden olan olaylar.....	16
<b>Tablo 2.3.</b> Erkeklerde yaşa göre kalsiyum skoru normogramı.....	26
<b>Tablo 2.4.</b> Kadınlarda yaşa göre kalsiyum skoru normogramı.....	26
<b>Tablo 2.5.</b> Koroner arter kalsiyum skorlamasının klinik olarak yorumlanması.....	28
<b>Tablo 4.1.</b> Tip 2 DM’li bireylerin ölçülen parametrelere göre dağılımları.....	33
<b>Tablo 4.2.</b> Çalışma grubunun retinopati açısından dağılımı.....	34
<b>Tablo 4.3.</b> Çalışma grubunun hipertansiyon açısından dağılımı.....	34
<b>Tablo 4.4.</b> Çalışma grubunun sigara içimi açısından dağılımı.....	35
<b>Tablo 4.5.</b> KAKS ve cinsiyet arasındaki ilişki.....	35
<b>Tablo 4.6.</b> KAKS ile VKİ ve bel çevresinin karşılaştırılması.....	36
<b>Tablo 4.7.</b> KAKS ile SKB ve DKB arasındaki ilişki.....	37
<b>Tablo 4.8.</b> KAKS ile DM yaşı, hs-CRP, CA, P, PTH ve HbA1c karşılaştırılması...38	
<b>Tablo 4.9.</b> KAKS ile albuminüri arasındaki ilişki.....	38
<b>Tablo 4.10.</b> KAKS ile lipid parametreleri arasındaki ilişki.....	39
<b>Şekil 2.1.</b> Vasküler kalsifikasyonun patofizyolojik mekanizmaları.....	22
<b>Şekil 2.2.</b> Koroner arterlerin periarteriyel yağa göre hiperdens görünümü.....	24
<b>Şekil 4.1.</b> Gruplar arasında ortalama bel çevrelerinin karşılaştırılması.....	36
<b>Şekil 4.2.</b> Gruplar arasında ortalama SKB'lerinin karşılaştırılması.....	37
<b>Şekil 4.3.</b> Gruplar arasında T.Kolesterol değerlerinin karşılaştırılması.....	39
<b>Şekil 4.4.</b> Gruplar arasında ortalama LDL-K değerlerinin karşılaştırılması.....	40
<b>Şekil 4.5.</b> Gruplar arasında ortalama TG değerlerinin karşılaştırılması.....	40

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus (DM) karbonhidrat metabolizması ile ilgili metabolik bir hastalık olarak bilinse de, aterosklerozisle yakın ilişkisi nedeni ile, aslında vasküler hastalık olarak da kabul edilir. Tip 2 DM'de kardiyovasküler hastalık en önemli ölüm nedenidir ve ölümlerin yaklaşık %75'inden sorumludur (1). DM daha sonraki onlu yıllarda yaygınlaşma oranının önemli bir şekilde artacağı tahmin edilen yaygın bir hastalıktır. Diyabetik hastalarda mortalite ve morbiditenin en büyük nedeni koroner aterosklerozdur. Tip 2 DM artmış ateroskleroz ile ilişkilidir ve kardiyovasküler hastalığın dengi olarak düşünülür (2).

Aterosklerozis beyin ve periferik damarları etkilese de, asıl ölüm nedeni miyokard infarktüsüdür (MI). Tip 2 DM'li olgularda koroner arter hastalığı (KAH) riski normal popülasyona oranla 2-4 kat daha fazladır. KAH öyküsü olmayan DM'li olgularda gelecekteki MI gelişme riski, KAH öyküsü olan diyabeti olmayan kişilerle aynıdır (3).

Deneysel, histopatolojik ve klinik çalışmalar diyabetin aterotrombotik sonuçları arttırarak birçok düzeyde aterogenez sürecini etkilediği gösterilmiştir. KAH'a karşı artan bu eğilime ek olarak diyabetik hastalar ilk miyokard infarktüsünden sonra kısa ve uzun dönem izlenimlerinde ventriküler yetmezlik, reenfarktüs ve ani ölüm ile sonuçlandığı bildirilmiştir (4). DM'li hastalarda sürdürülen birçok çalışmada, iyi bir glisemik kontrolle, mikrovasküler komplikasyonlarda belirgin azalmaya karşı, makrovasküler komplikasyonlarda bunun sağlanamaması makrovasküler komplikasyonlarda başka etkenlerin olabileceğini de düşündürmektedir. Gliseminin

çok belirgin olmadığı prediyabet döneminde ve glikozile hemoglobin çok yüksek olmadığı DM’li olgularda KAH’ın yüksek oranda görülmesi bunu destekler ( 5).

İlk MI’dan önce hatta KAH semptomlarından önce bile koroner arterlerdeki ateroskleroza teşhis etmek yararlı olacaktır (4). Koroner arterlerde kalsifik depozitler koroner arter ateroskleroz plağı ile ilişkili olup aterosklerozun kesin bir göstergesidir. Klinik ve histopatolojik çalışmalar aterosklerotik koroner damar hastalığının şiddeti ile koroner kalsiyum skoru arasındaki yakın ilişkiyi göstermektedir (6). Diyabet koroner arter kalsifikasyonu için sık ve güçlü risk faktörüdür. Diyabetik hastalarda koroner arter kalsifikasyonu, anormal saptanan miyokardiyal perfüzyonunu ve kardiyovasküler hastalık olaylarını önceden tahmin edebilmesine yardımcı eder(4,7).

DM’li olgularda dislipidemi, hipertansiyon, koagülopati gibi klasik risk faktörlerinin yanında serbest radikallerin artması, ilerlemiş glukoz ürünleri, endotelde, düz kaslarda ve makrofajlarda oluşan değişiklikler gibi risk faktörleri de aterosklerozisin gelişmesinde rol oynamaktadır (8).

Bu çalışmadaki amacımız diyabet hastası klinik olarak stabil iken sessizce oluşan kalsifikasyonun hangi risk faktörleri ve parametrelerle ilişkili olduğunu ve bu ilişkinin önemli bir mortalite nedeni olan iskemik koroner kalp hastalığının önceden tanınmasına yardımcı olup olamayacağını göstermektir.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1.Diabetes Mellitus**

#### **2.1.1.Tanım**

Diabetes mellitus, insülin salgısının mutlak veya göreceli eksikliği ve/veya insülin direnci ile oluşan hiperglisemi ile kendini gösteren, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizma bozukluğudur (9). İnsülin yetersizliği insülin salınımının tam yada kısmi salınım kusuruna yada göreceli olarak insülin direncine bağlıdır (10,11).

#### **2.1.2.Epidemiyoloji**

Dünyada 150 milyon civarında diyabet hastasının olduğu ve önümüzdeki on yıl içerisinde bunun iki katına çıkabileceği hesaplanmaktadır. Bu artış özellikle tip 2 DM prevalansının artışına bağlıdır. DM prevalansının dramatik olarak artması genetik faktörler yanında yaşam süresinin uzaması, obezite, fiziksel inaktivitenin önemli bir sonucudur.

Diyabet insidansı farklı etnik gruplar ve ülkeler arasında farklılık göstermekle beraber, genellikle Tip 2 DM'de ortalama %5-10, Tip 1 DM'de ise %0.5-1 civarındadır.

Ülkemizde yapılan Türk Diyabet Epidemiyolojisi (TURDEP) çalışmasında (12) tip 2 DM prevalansının %7.2 olduğu, 2000 yılı nüfus sayısına göre 4.9 milyon diyabetli hasta olduğu tespit edilmiştir. Türkiye'de Bozulmuş Glikoz Toleransı (IGT) %6.7 olarak bildirilmektedir. Türkiye'de 2.6 milyon diyabetik, 1.6 milyon prediyabetik birey vardır. Yani hastaların 1/3'ü diyabetik olduklarını bilmemektedirler (12-14).

Avrupa'da yapılan son çalışmalar, tip 2 DM'tan önce gelen Bozulmuş Açlık Glikozu (IFG) ve Bozulmuş Glukoz Toleransının (IGT) giderek arttığına ve özellikle yaş ilerledikçe daha fazla görüldüğüne işaret etmektedir. IGT'nin 20-44 yaş grubunda %3-5 olan prevalansı, 65-74 yaş grubunda %20-30'a yükselmektedir (15).

#### **2.1.3.Sınıflaması**

Amerikan Diyabet Cemiyetinin (ADA) 1997 raporuna göre diabetes mellitus şu şekilde sınıflandırılır ( 13,16,17).

##### **I. Tip 1 Diabetes Mellitus**

1. İmmun nedenli

2. İdiyopatik

## II. Tip 2 Diabetes Mellitus

1. Periferik insülin direnci ön planda

2. İnsülin sekresyonu yetmezliği ön planda

## III. Diğer spesifik tipler

1. Hücre fonksiyonunun genetik defektleri

- Kromozom 12, HNF-1a (MODY3 Maturity Onset Diabetes of the Young)
- Kromozom 7, glukokinaz (MODY 2)
- Kromozom 20, HNF-4a (MODY 1)
- Mitokondrial DNA
- Diğerleri

2. İnsülin fonksiyonunda genetik defektler

- Tip A insülin direnci
- Leprechaunism
- Rabson-Mendenhall Sendromu
- Lipoatrofik diyabet
- Diğerleri

3. Ekzokrin pankreas hastalıkları

- Pankreatitler
- Travmatik pankreatektomi
- Neoplaziler
- Kistik fibrozis
- Hemakromatozis
- Fibrokalküloz pankreatopati
- Diğerleri

4. Endokrinopatiler

- Akromegali
- Cushing Sendromu
- Glukogonoma

- Feokromositoma
- Hipertiroidi
- Somatostatinoma
- Aldosteronoma
- Diğerleri

#### 5. İlaç ve kimyasal sebepler

- Vakor
- Pentamidin
- Nikotirik asit
- Glukokortikoidler
- Tiroid hormonları
- Diazoksit
- Beta-adrenerjik agonistler
- Tiazidler
- Dilantin
- İnterferon-alfa
- Diğerleri

#### 6.Enfeksiyonlar

- Konjenital rubella
- Sitomegalovirus enfeksiyonu
- Diğerleri

#### 7.Otoimmün diyabetin nadir formları

- Stiff-man Sendromu
- Anti-insülin reseptör antikorları
- Diğerleri

#### 8.Diğer genetik hastalıklar

- Down Sendromu
- Klinefelter Sendromu
- Turner Sendromu
- Friedreich ataksisi
- Huntington koresi



- Laurence-Moon-Biedl Sendromu
- Wolfram Sendromu
- Myotonik distrofi
- Porfiri
- Prader Willi Sendromu

#### IV. Gestasyonel Diabetes Mellitus

##### 2.1.4. Tanı

DM'nin tanı kriterleri 1997 ve 2004 yılında ADA, 1999 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yeniden düzenlenmiştir.

ADA'nın 1997 ve WHO'nun 1999 yılı raporlarındaki kriterlere göre:

1. Günün herhangi bir saatinde, aç veya tok olunmasına bakılmaksızın ölçülen plazma glikoz düzeyinin 200 mg/dl (11.1 mmol/L)'ye eşit veya üzerinde olması ve beraberinde poliüri, polidipsi, glikozüri, ketonüri ve açıklanamayan ağırlık kaybı gibi diyabet semptomlarının bulunması.

2. En az 8 saatlik tam açlık sonrası, açlık plazma glikoz düzeyinin 2 kez 126 mg/dl (7,0 mmol/L)'ye eşit veya üzerinde olması

3. 75 gr'lık oral glikoz tolerans testi sırasında 2. saat plazma glikoz düzeyinin 200 mg/dl'ye eşit veya üzerinde olması.

Bu üç metoddan herhangi biri DM tanısı için yeterli bulunmaktadır. Hiperglisemi ve metabolik ayarsızlığın belirgin olmadığı durumlarda testler tekrar edilmelidir (18,19).

ADA, 1997 yılında açlık plazma glikoz düzeyinin sınır değerinde bir değişiklik yaparak 140 mg/dl yerine 126 mg/dl değerini diabet tanısı için sınır değer olarak kabul etmiştir. 2004 yılında yeni bir değişiklikle alt sınır 100 mg/dl'ye indirilmiştir. Açlık plazma glikoz düzeyi artık 100 mg/dl'nin altında ise normal kabul edilir. Ayrıca ADA, 1997 kılavuzunda, açlık plazma glisemisinin 110 mg/dl ile 126 mg/dl arasındaki değeri için IFG adını verdiği yeni bir tanımlama önermiştir. OGTT ile 2. saat plazma glikoz düzeyinin 140-200 mg/dl arasında saptanmasına IGT veya bozulmuş glikoz toleransı adı verilir (18,20).

Diyabet için yüksek risk taşıyan bireyler, tanı amaçlı olarak OGTT ile değerlendirilmelidir (20-22).

Tip 2 DM'in yüksek risk grupları: (13,23,24)

1. Soygeçmişinde diyabet öyküsü
2. Yaş > 45
3. Irk, etnisite (Hispanik Amerikalılar, Pasifik adalılar, vs.)
4. Obezite (VKI > 27 kg/m<sup>2</sup>, bel/kalça oranı > 1.0 ve/veya android obez)
5. Daha önce IFG veya IGT tanısı alanlar
6. Gestasyonel diyabet veya makrozomi öyküsü (> 4 kg)
7. Polikistik over sendromu
8. Glikozüri
9. Hipertansiyon (Kan basıncı > 140/90 mmHg)
10. Diyabetojenik ilaç kullanımı
11. Sekonder diyabete yol açabilecek hastalığı olanlar
12. Yüksek dansiteli kolesterol (HDL) kolesterol değeri 35 mg/dl'den az

ve/veya trigliserid (TG) değeri 250 mg/dl'den fazla olanlar.

Bu hastalığın ileri döneminde gelişebilecek mikro ve makrovasküler komplikasyonların daha iyi önlenmesi tanının erken konulması ve metabolik kontrolün iyi yapılması ile mümkün olacaktır. Yapılan çeşitli çalışmalarda, bozulmuş glikoz toleransı olan hastalarda diyabetin kardiyovasküler komplikasyonlarının görülme riskinin %26, 10 yıl içinde diyabet geliştirme riskinin ise %30 civarında olduğu gösterilmiştir. Bu dönemin de, tanıdan 2-12 yıl önce olduğu bildirilmektedir (25). O halde, diyabetin komplikasyonları, klasik semptomların ortaya çıkmasından yıllar önce oluşmaya başlamaktadır. Erken tanı ve erken tedaviyi mümkün kılacak parametreler ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır (14,24,26). DM ve glukoz intoleransı tanı kriterleri tablo 2.1.'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.1:** DM ve glukoz intoleransı tanı kriterleri (14).

	ADA (1997)	WHO (1999)	ADA (2004)
<b>DİYABET</b>			
* Açlık	>126 mg/dl veya	>126 mg/dl ve	
**OGTT 2.st	>200 mg/dl	>200 mg/dl	
<b>BOZULMUŞ AÇLIK GLUKOZU</b>			
Açlık	110-125mg/dl	110-125 mg/dl	100-125 mg/dl
OGTT 2.st	-	<140 mg/dl	
<b>BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSI</b>			
Açlık	-	<126 mg/dl	
OGTT 2.st	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	

\* Açlık en azından son 8 saattir kalori alınmamasıdır

\*\*OGTT (Oral glukoz tolerans testi): Dünya Sağlık Örgütünün tanımladığı şekilde 75 gr glukoz ile yapılır (17)

### 2.1.5. Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 DM diyabetiklerin yaklaşık %90-95'ini oluşturan daha önceden insülin bağımlı olmayan diyabet yada erişkin tip diyabet de denen, insülin direnci ve genellikle rölatif insülin yetmezliği olan hastaları tarifler (27).

Tip 2 DM ve IGT sıklığı yaşla ilişkili olarak artar. 65 yaş üstünde IGT sıklığı %25'e kadar ulaşır (28). Tip 2 diyabetik kişilerin %80 kadarı obezdir. Diyabet gelişme riski vücut kitle indeksi (VKİ) artışı ile belirgin olarak artar. Diabetes mellitus için en büyük riski, yağın cilt altı ve intra-abdominal biriktiği santral ve gövdesel obezite oluşturur. Klinik uygulamada santral obezite bel/kalça çevresi oranı ile tayin edilebilir. Obezite, viseral yağ miktarı ile ilişkili olarak insülin direncine neden olup diyabet oluşumuna katkıda bulunur. (26,28).

Yüksek fiziksel aktivite muhtemelen egzersizin hem insülin duyarlılığını artırması hem de obeziteyi önlemesinden dolayı tip 2 diyabet gelişmesini önlemede katkı sağlar. Risk fiziksel aktif kişilerde %20-60 daha düşüktür (26,28).

Ailesel kümelenmeler göstermesi Tip 2 diyabetin genetik temellerinin olduğu görüşünü destekler (26,28).

Beta hücre disfonksiyonu ve insülin direncinin ilerlemesi ile tip 2 DM ortaya çıkar (29). Açık tip 2 DM'ta ise açlık hiperglisemisi ve postprandiyal hiperglisemide artış karakteristiktir. Bu duruma, hepatik glikoz yapımının baskılanamaması ve periferik glikoz kullanımının azalması neden olmaktadır.

İnsülin direnci, insülinin etkisinin azalması ve belirli miktarda insülin ile beklenenin altında cevap alınmasıdır. Mutlak insülin direnci yaşla bağdaşmayacağından bu nisbi bir dirençtir (30). Plazma insülini belirli kan şekeri düzeyine göre bulunması gereken konsantrasyonunun çok üzerinde ise hiperinsülinemi ve insülin direncinden bahsedilir (31).

İnsülin direnci sıklıkla metabolik sendrom yada insülin direnci sendromu olarak bilinen klinik ve biyokimyasal özelliklerin birlikteliğiyle ilişkilidir. Bu sendrom glukoz intoleransı (tip 2 DM veya IGT), santral obezite, hipertansiyon, aterosklerozda hızlanma, düşük serum yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), yüksek trigliserid (TG) ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) konsantrasyonlarından oluşur (28).

Diyabet tanısı konulduktan sonraki dönemlerde insülin direnci artışı ve beta hücre fonksiyonunda azalma progresif olarak devam etmektedir. Faz I adını alan bu dönemde, yaşam kalitesini artırıcı yöntemler ve bazı oral ilaçlar uygulanarak glisemik kontrol elde edilmeye çalışılmakta, daha sonraki faz II döneminde glisemik kontrol sağlanması çeşitli oral ilaç kombinasyonları ile mümkün olabilmektedir. Son dönemde ise, insülin replasman tedavileri uygulanması gerekmektedir (25).

## **2.1.6.Diyabetin Akut komplikasyonları**

### **2.1.6.1.Hipoglisemi**

Diyabetin akut komplikasyonlarından en sık görüleni hipoglisemidir. Diyabetiklerde hipoglisemi hemen daima tedavinin bir yan etkisi olarak ortaya çıkmaktadır. Hipoglisemi, insülin kullanan diyabetiklerde daha sık görülürken sülfonilüre kullananlarda daha nadir olarak ortaya çıkmaktadır. Hipoglisemi masum bir komplikasyon olmayıp kalıcı nörolojik sekellere sebep olabilir (32).

### **2.1.6.2.Diyabetik ketoasidoz**

Ketoasidoz koması, hayatı tehdit eden acil bir tablo olup mortalite hızı yaklaşık

%5'tir. İnsülin ile insülin karşıtı hormonlar arasında dengenin insülin aleyhine bozulması sonucu oluşan ve ketoasidoz, hipovolemi, dehidratasyon semptom ve bulguları ile kendini gösteren, normalden tam komaya kadar varabilen şuur dağınıklıklarına sebep olabilen akut ve ağır bir metabolik komplikasyondur (33).

### **2.1.6.3 Hiperozmalar non-ketotik koma**

Ketoasidoz olmaksızın ileri derecede hiperglisemi, hiperozmolarite, dehidratasyon ve mental değişiklikler ile karakterize, mortalite oranı yüksek ve genelde ileri yaş grubunda görülen bir komplikasyondur (25,34). Bu vakalarda minimal de olsa bir endojen insülin rezervinin varlığı lipolizi engeller ve ketoz gelişmez. Tedavisi, komaya yol açan sebeplerin düzeltilmesi ve sıvı açığının yerine konulmasıdır (25).

### **2.1.6.4.Laktik asidoz**

Serum laktat ve hidrojen iyonlarının artmasına bağlı gelişen metabolik asidoz tablosudur. Diyabetik ketoasidozda vakaların yaklaşık % 10-15'inde kan laktat düzeyi 5 mmol/l'yi aşabilmektedir. Bazan biguanid türevi ilaçlar, salisilat, sodyum nitroprussid, etanol kullanımı da laktik asidoza yol açabilir. Nedeni ne olursa olsun vakaların %50'sinden fazlası mortalite ile sonlanmaktadır (35).

### **2.1.7.Diyabetin Kronik Komplikasyonları**

Diyabetin kronik komplikasyonları (13,23)

#### **A. Mikrovasküler komplikasyonlar**

- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nefropati
- Diyabetik nöropati

#### **B. Makrovasküler komplikasyonlar**

- Hipertansiyon
- Koroner arter hastalığı
- Serebrovasküler hastalık

#### **C. Diğer kronik komplikasyonlar**

- Diyabetik ayak
- Genitoüriner (seksüel disfonksiyon, üropati)
- Gastrointestinal (diyare, gastroparezi)

- Dermatolojik
- Psikolojik problemler
- Kemik ve mineral metabolizması bozuklukları

#### **2.1.7.1.Mikrovasküler Komplikasyonlar**

Diyabette mikrovasküler sistemde hem yapısal, hem de fonksiyonel değişiklikler meydana gelir. Fonksiyonel değişiklikler kan akımında artış, intravasküler basıncın yükselmesi ve vasküler geçirgenliğin artışı şeklinde iken, en önemli yapısal değişiklik bazal membran kalınlaşmasıdır. Özellikle genetik yatkınlığı olan bireylerde diyabetin süresi uzadıkça büyük küçük bütün kan damarları bozulur (13,22,36).

Diyabetik retinopati: Tüm görme kaybı nedenleri arasında ilk sırayı alır. Diyabetik retinopati görülme sıklığı 15 yıllık insüline bağımlı diyabetiklerde %98, insülin kullanan 30 yaş üzerindeki diyabetiklerde %82, insüline bağımlı olmayan diyabette %58 civarındadır (37).

Diyabetik nefropati: Terminal dönem böbrek hastalarının yaklaşık yarısını diyabetik nefropati hastaları oluşturur. Diyabetik nefropati seyri başlıca 5 dönem halinde incelenebilir (36):

1. Akut böbrek hipertrofisi ve hiperfonksiyonu ile seyreden ilk dönem.
2. Normoalbuminürik sessiz dönem: Mikroalbuminüri 20 mikrogram/dak düzeylerinin altındadır ve geçici olabilir.
3. Başlangıç halinde diyabetik nefropatidir. Mikroalbuminüri 30-300 mg/gün kadardır.
4. Klinik diyabetik nefropati dönemi: Protein atılımı 300 mg/gün'den fazladır. Bu durum makroproteinüri olarak adlandırılır.
5. Üremi dönemidir. Azotemiden önce nefrotik sendrom gelişebilir. Hipertansiyonun eklenmesi ile böbrek hastalığının ilerlemesi hızlanır.

Diyabetik nöropati: Periferik ve otonomik nöropati, diyabetin en sık görülen komplikasyonunu oluşturmaktadır. Tip 2 DM vakalarının bazıları doktora ilk defa nöropati ile başvurabilir. Diyabet tanısı konulduğunda hastaların %10'unda nöropati bulunurken ilerleyen yıllarda, örneğin 20 yılın sonunda bu oran %50'ye ulaşmaktadır (36).

#### **2.1.7.2.Makrovasküler Komplikasyonlar**

Diyabetiklerde yapılan ileriye dönük çalışmalarda hipergliseminin derecesi ile mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar ve genel mortalite nedenleri arasında doğrusal bir ilişki olduğu gösterilmiştir (36, 38-42). Hiperglisemi, damar disfonksiyonu, dislipidemi ve koagülasyonu arttırarak ateroskleroz oluşumuna katkıda bulunur (43).

DM; aterosklerotik hastalık ve özellikle koroner kalp hastalığı açısından yatkınlık oluşturmaktadır. Diyabetik hastalarda ateroskleroz çok daha erken dönemde ortaya çıkabilmektedir (44). Tip 2 diyabet hastalarının %75 kadarı kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle yaşamlarını yitirmektedir. Diyabetik hastalar, MI'lı hastalar arasında sayıca üstün olmakla kalmaz aynı zamanda diyabetik olmayanlara göre prognozları daha kötüdür (45). MI öyküsü olmayan diabetik hastaların; geçmişte MI geçirmiş gibi MI geçirme riskinin olduğu bildirilmektedir (46).

Yapılan İngiltere Prospektif Diyabet Çalışması'nda (UKPDS) ve Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) çalışmalarında diyabetin süresi, hiperglisemi derecesi, eşlik eden hipertansiyon özellikle mikrovasküler komplikasyonların gelişimi ile yakından ilişkili bulunmuştur. Hiperglisemi ile kardiyak mortalite sıklığı arasında korelasyon tespit edilmiştir. Hipergliseminin süresi ve derecesinin mikroanjiopatide makroanjiopatiye kıyasla daha önemli olduğu gösterilmiştir (47,48).

Tip 2 diyabetiklerde diyabetik komplikasyon riski, daha önceki hiperglisemi ile ilişkilidir. Glikoz regülasyonu için bir gösterge olan HbA1c'deki herhangi bir düşüş, komplikasyon riskinde azalma ile korelasyon göstermektedir (36). HbA1c'de %1 oranında azalmanın diyabetle ilişkili tüm komplikasyonlarda %21, diyabetle ilişkili tüm ölümlerde %27, miyokard infarktüsünde %14 ve mikrovasküler komplikasyonlarda %37 oranında azalma sağladığı gösterilmiştir (36).

UKPDS ve DCCT çalışmalarında glisemik kontrolün sağlanmasıyla makrovasküler hastalıkta beklenenin altında bir azalma görülmüştür (48).

## **2.2.Ateroskleroz**

Ateroskleroz, arter duvarında başlayıp lümenin tıkanmasına kadar uzanan süreci içeren kronik, ilerleyici bir durumdur. Orta ve büyük çaplı arterlerde endotel disfonksiyonu ile başlar ve arterin intima ve mediasında aterosklerotik plak gelişimi ile sonuçlanan yaygın yapısal değişikliklere neden olur. Aterotromboz; aterosklerotik zeminde gelişen tromboz olayıdır ve lokal oklüzyon ile distal emboli oluşturarak 3 temel klinik duruma yol açar; koroner arter hastalığı (KAH), serebrovasküler hastalık (SVH),

periferik arter hastalığı (PAH). Bu hastalıkların hepsi kardiyovasküler hastalıklar (KVH) olarak tanımlanmaktadır (49,50).

Ateroskleroz, kanda dolaşan başta LDL kolesterol olmak üzere intermediate dansiteli lipoprotein (IDL) kolesterol, VLDL kolesterol, şilomikron artıkları gibi lipoprotein partiküllerinin sağlam ve/veya disfonksiyone vasküler endoteli geçerek intima tabakasında birikmesi, okside ve asitle olması, özellikle LDL kolesterolün tetiklediği sitokinlerin, büyüme faktörlerinin ve kemoatraktan faktörlerin salgılanmasıyla başlayan monosit, makrofaj, T-lenfosit, düz kas hücresi, fibroblast ve benzeri hücrelerin rol oynadığı inflamatuvar bir reaksiyondur. Aterosklerotik plak oluşumu ve bunun klinik bulgu vermesi yada tespit edilebilir hale gelmesi uzun bir süreci kapsar. İlk oluşum okside-LDL kolesterolü fagosite ederek köpük hücrelerine dönüşen makrofajların birikimiyle oluşan yağlı çizgilenmedir. Daha sonra bu yapıya düz kas ve fibroblast proliferasyonu ve migrasyonunun eklenmesi ile fibröz plak oluşur. Extraselüler kolesterol içeriğinin artması, Tip I ve III kollajenden zengin matriks yapısının ve fibröz kapsülün de eklenmesiyle matür aterom plağı oluşur. Aterom plağı rüptüre olunca prokoagülan ve proagregan olan plak içeriği dolaşıma katılır (51). Yırtılan plak trombozu uyarır, trombüsler emboli yapabilir, lümeni hızla tıkayarak kalp krizi ya da akut iskemik sendromu başlatabilir (52).

### **2.2.1.Ateroskleroz Patogenezi**

Aterosklerozun patogenezi için 3 hipotez ileri sürülmüştür (53,54):

**1-Hasara cevap hipotezi:** Kronik ya da tekrarlayan endotel hasarı, hasara cevap hipotezinin köşe noktasıdır (53). Ross tarafından ortaya atılan bu hipotezde olayları endotel disfonksiyonu başlatmaktadır. Metabolik, mekanik, toksik, immünojenik olaylar ile enfeksiyonlar endotel disfonksiyonuna neden olurlar. Bilinen risk faktörlerinin hemen hepsi (sigara, hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi, okside LDL kolesterol) endotelde işlevsel bozukluğa yol açabilir (54).

**2-Monoklonal hipotez:** Bu hipoteze göre aterosklerotik lezyon içindeki bütün hücrelerin kaynağı tek bir kas hücresidir. Virüsler, kimyasal ajanlar ve diğer mitojenlerin etkisi ile gelişen hücre transformasyonundan oluşan benign neoplaziler aterosklerotik lezyonu oluşturmaktadırlar (55).

**3-Lipid hipotezi:** Kronik hiperkolesterolemi endotel hücre membranında kolesterol moleküllerinin sayısını artırarak endotel hasarına neden olabilir.



Endotelial plazma membranında kolesterol / fosfolipid oranı yükseldiği zaman membran viskozitesi artar. Daha visköz ve daha rijit olan endotelial yüzey, akım değişikliklerinin neden olduğu strese karşı koyamaz. Bu da endotel hücrelerinin birbirinden ayrılmasına, retraksiyonlarına neden olur (55).

Ateroskleroz belli bir genetik altyapı ve riske sahip kişilerde çevresel risk faktörlerinin etkisiyle ortaya çıkan bir hastalıktır (50). Aterosklerozdan korunma risk faktörlerinin bilinmesiyle yakından ilişkilidir. Yapılan çalışmalarla bilinen klasik risk faktörlerine yenileri eklenmeye başlanmıştır (56,57).

### **2.2.2.Aterosklerozla İlgili Risk Faktörleri**

#### **A-Klasik risk faktörleri (50,58,59):**

1-Yaş: Erkeklerde 45, kadınlarda 55 yaş üstü Amerikan klavuzlarında belirtilen risk sınırı ESH/ESC 2003 hipertansiyon klavuzunda erkeklerde 55 yaş, kadınlarda 65 yaş üstü olarak alınmaktadır (60).

2-Cinsiyet: Erkeklerde 10-20 yıl daha erken başlamakta olup kadınlarda 3-6 kat fazladır.

3-Aile öyküsü: Özellikle birinci derece akrabalarında KAH olan kişilerde bu hastalığın görülme sıklığı artmıştır (61). Birinci derece akrabalarından erkek olanlarda 55 yaşın, kadın olanlarda 65 yaşın altında KAH'nın bulunması major risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

4-Sigara: En önemli düzeltilebilen risk faktörlerindedir. İçenlerde fatal koroner olayların %70 arttığı nonfatal olayların 2-4 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir.

5-Hipertansiyon: Kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde olması ya da tedavi alıyor olmak. Diyastolik kan basıncında 7,5 mmHg'lik bir artış KAH riskinde %29'luk bir artış meydana getirmektedir (62).

6-Diabetes mellitus

7-Dislipidemi: Serum kolesterol yüksekliği ile aterosklerotik damar hastalığı gelişimi arasında sürekli, dereceli ve kuvvetli bir ilişki olduğu yapılan çok sayıda epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir.

Adult Treatment Panel III (ATP III) kriterlerine göre HDL kolesterolün erkekte <40 mg/dl kadında <50 mg/dl olması HDL kolesterol düşüklüğü olarak belirtilmiştir. HDL kolesterol >60 mg/dl olduğunda aterosklerotik kalp hastalığı açısından koruyucudur (63).

LDL kolesterol aterogenez patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. LDL kolesterolün okside olmasının aterojenitesini artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (64,65).

8-Fiziksel inaktivite: Düzenli fizik aktivite KAH riskini azaltmaktadır (52).

9-Obezite: Çalışmalarda obezitenin, özellikle erkeklerdeki gövdesel obezitenin KAH açısından bağımsız risk faktörü olduğu bulunmuştur (52).

### **B-Yeni risk faktörleri (66-68):**

1-Koagülasyon eğilimini artıran faktörler:

- |                               |   |
|-------------------------------|---|
| 1. Fibrinojen artması         | 5. Faktör VII yüksekliği                |
| 2. PAİ artması                | 6. Faktör VIII yüksekliği               |
| 3. Hiperhomosisteinemi        | 7. Doku plazminojen aktivatörü azalması |
| 4. Lipoprotein (a) yüksekliği | 8. Von-Willebrand faktör yüksekliği     |

2-İnflamasyon göstergeleri:

- |   |                                       |
|---|---------------------------------------|
| 1. Fibrinojen artması                             | 4. İnterlökin-6 artması               |
| 2. C-reaktif protein artması                      | 5. Tümör nekrosis faktör-alfa artması |
| 3. İnterselüler adezyon molekülü I (ICAM) artması |                                       |

Bu yeni risk faktörleriyle ilgili yapılan çalışmalar yetersiz olmakla beraber ileride yeni çalışmalarla risk faktör modifikasyonunda dikkate alınması gerekenler gibi görünmektedir.

### **2.3.Diabetes Mellitus ve Ateroskleroz İlişkisi**

Diabetes mellitus KAH, inme, ve PAH gelişimi açısından bağımsız risk faktörüdür. Genel popülasyona nazaran diyabetik hastalarda KAH sıklığı 2-4 kat daha fazladır (69). Koroner arter hastalığı öyküsü olmayan DM'li olgularda, gelecekte MI gelişme riski, koroner hastalığı olan, diyabeti olmayan kişilerle aynıdır (3). Diyabette ateroskleroz daha erken yaşlarda gelişir (70). Normal popülasyonla kıyaslandığında diyabetiklerde aterosklerozun daha yaygın olduğu görülür; bu erken ve orta yaşlar için geçerlidir. Yaş ilerledikçe bu fark kapanır (69). Tip 2 DM'de ölümlerin %75 nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (1).

Son yıllarda kardiyovasküler hastalıkların tanı ve tedavisinde gelişmelere bağlı olarak, tüm popülasyonda bu hastalıktan ölüm oranının azalmasına rağmen, DM'li olgularda, bu oran halen önemini korumaktadır (71). DM'li olgularda insülin

eksikliği, insülin etkisine direnç, hiperglisemi sonucu gelişen bazı mekanizmalarla ateroskleroz hızlanmaktadır (5).

DM'li olgularda da DM olmayan kişilerde olduğu gibi obez, hipertansiyonlu, sigara içen, düşük HDL kolesterol ve yüksek LDL kolesterolü olan kişilerde aterosklerozise daha sık rastlanılmaktadır. DM'de gelişen aterosklerozun patogeneğinde, genetik yapı, hipertansiyon, dislipidemi, sigara içme gibi klasik risk faktörlerinin yanında, hiperglisemi, insülin direnci/hiperinsülinemi, metabolik anormallikler, oksidatif stres, inflamasyon, endotel disfonksiyonu, pıhtılaşmaya eğilim ve miyokard fibrozisi de rol oynamaktadır (72). Son zamanlarda, aterosklerozisin gelişmesinde bozulmuş açlık glukozu, TG, TG'den zengin lipoprotein artıkları, lipoprotein(a), homosistein, yüksek duyarlı C-reaktif protein (Hs-CRP) gibi yeni risk faktörleri üzerinde durulmaktadır (73).

### **2.3.1.Diabetes mellitus'da hızlanmış ateroskleroz nedenleri**

Otopsilerde diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlara oranla daha fazla sayıda etkilenmiş koroner arter, daha diffüz yayılım gösteren ateroskleroz ve daha fazla daralmış sol koroner arter saptanmıştır. 15 yaşından önce tanı almış, 40 yaşından önce ölen diyabetik hastalarda koroner arterlerde ciddi ve yaygın luminal daralma saptanmıştır (74).

Büyük anjiyografik çalışmalarda miyokard infarktüsü için perkütan koroner müdahale (PKM) veya koroner arter bypass greft (KABG) planlanan diyabetik hastalarda daha şiddetli KVH gözlemlenmiştir. Yine diyabetik hastalarda koroner kollateral dolaşımında da azalma izlenmiştir. Bir çok çalışmada PKM ve KABG uygulanan diyabetik hastalarda mortalite ve morbidite riskinin yüksek bulunması yanında hedef lezyon ve yeni lezyon revaskülarizasyon ihtiyacının artmış olduğu gösterilmiştir (75). Diyabette aterosklerozun artmasına neden olan olaylar tablo 2.2'de gösterilmiştir.

**Tablo2.2:DM'de aterosklerozun artmasına neden olan olaylar (8)**

- Endotel disfonksiyonu
- Dislipidemi
- Hiperkoagülabilité
- Fibrinolizde bozulma
- Trombosit yapışmasında artma
- Oksidatif stres ve ileri glikozilasyon ürünleri
- Otonom nöropati
- İnsülin direnci
- İnflamasyon
- Renin anjiotensin sisteminde aktivasyon

### **2.3.1.1.Endotel disfonksiyonu**

Damar endoteli, birçok işlevi olan bir organ gibidir, trombozisi ve aterosklerozisi engelleyecek şekilde çalışır. Nitrik oksit (NO), prostasiklin (PGI2) salgılayarak kan akımını düzenler. Sağlıklı endotelde, vazokonstriktörler ile vazodilatatörler denge içinde salınırlar. Sağlıklı bir ortamda endotel aterogenez ve trombogenez kontrol altında tutar. Endotelden sentezlenip salınan NO, vazodilatatör etkisinin yanında, aterosklerozisin gelişmesinde önemli olan, damar düz kas hücrelerinin göçünü, büyümesini, trombosit agregasyonunu, monosit ve makrofaj adezyonunu ve inflamasyonu önleyici özelliklere sahiptir (76).

DM’de değişik mekanizmalarla endotel işlevi bozulmaktadır. Bu mekanizmalar (8):

- Hiperglisemi
- Okside LDL
- Hiperinsülinemi
- Oksidatif stres
- Serbest yağ asitlerinin artışı

Aterosklerozun gelişmesinde endotel disfonksiyonu en erken evrede görülen önemli patolojidir. DM’li olgularda, NO sentezinde ve etkilerinde azalma olduğu belirlenmiştir. Hiperglisemi serbest oksijen radikallerini artırmakta ve artan serbest radikaller, NO sentezini ve salınımını etkilemektedir. NO’un azalması da serbest radikallerin artmasına neden olmaktadır. Hiperglisemi ayrıca ileri glikozilasyon son

ürünlerinin (AGE) artmasına neden olarak, damar duvarının yapı ve işlevini bozarak arter duvarında sertliğe neden olmaktadır (74,77).

Diyabetik olgularda NO sentezinin ve etkilerinin azalmasının yanısıra, endotel aktivasyonunu gösteren endotelin-1 ve vasküler selüler adezyon molekülü (VCAM), soluble intraselüler adezyon molekülü (SICAM) gibi adezyon moleküllerinde de artış olduğu gösterilmiştir. Yalnızca aşikar DM'de değil IGT saptanan olgularda da endotel işlevi bozulmaktadır. Abdominal obezite, yağ dokusu kaynaklı serbest yağ asitleri ve TNF-alfa direkt etki göstererek endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır. İnterlökin-6 ise inflamasyonu artırarak indirekt yolla endotel hasarı yapmaktadır (76,78).

### **2.3.1.2.Dislipidemi**

Diyabetli olgularda LDL kolesterol ve TG düzeylerinde artma, HDL kolesterolde azalma sık olarak görülür ve diabetik dislipidemi olarak adlandırılır (79). Diyabetli olgularda LDL kolesterol oksidasyonu, endotel disfonksiyonunu artırarak ateroskleroza artırmaktadır. Okside olmuş LDL kolesterol partikülleri zor ortadan kaldırılmaktadır. Bu lipidler büyüme uyarıcı, vazoaaktif, kemotaktik ve oksidatif özellikler taşımakta, özellikle endotel, düz kas hücresi ve monositler üzerinde proinflamatuvar etkiler göstererek, çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinlerin salınmasına aracılık etmektedirler (80).

### **2.3.1.3.Trombogenez**

DM'de pıhtılaşmaya eğilim artmıştır. Diyabetik olgularda, fibrinolizi engelleyen, plazminojen aktivatör inhibitörlerinin düzeyinin arttığı hem kanda hem de arterektomi örneklerinde gösterilmiştir, bu düzey artışı miyokard infarktüsü riskini de artırmaktadır (81).

### **2.3.1.4.Oksidatif stres ve ileri glikozilasyon ürünleri**

Hiperglisemi serbest oksijen radikallerini ve ileri glikozilasyon ürünlerini (AGE) artırmaktadır. AGE oluşumu özellikle bağ dokusu matriksi ve bazal membranların uzun ömürlü proteinleri ve aynı zamanda lipoproteinler gibi kısa ömürlü proteinleride etkilemekte ve proteinlerin enzimatik yıkımını azaltmaktadır. Glikozile olmuş LDL'nin yarı ömrü uzamakta monosit-makrofaj tarafından alımını takiben hücre içi kolesterol-ester oluşumu hızlanmaktadır. Damar dışında bulunan

glikozillenmiş LDL partikülleri oksidasyona daha eğilim göstermektedir. Bu durumda aterosklerotik oluşum hızlanmaktadır (76,82,83).

AGE ürünleri endotel, düz kas hücreleri, makrofaj, lenfosit ve nöronlardaki AGE reseptörlerine bağlanmaktadır. Makrofajlar, membranlarına bağlanmış AGE taşıyan endotele yapışmakta ve İnsulin-like growth faktör-1 (IGF-1), IL-1, TNF-alfa gibi sitokinlerin ve endotelin-1 ve çeşitli prokoagulan etkenlerin sentezini tetiklenmektedir. AGE aynı zamanda serbest oksijen radikallerinin oluşumunu da artırmaktadır. Endotel hücrelerinde AGE etkisi sonucu vazokonstriktör ve prokoagulan maddeler artmakta, vazodilatatör NO salınımı azalmaktadır.

#### **2.3.1.5.Otonom Nöropati**

DM’li olguların yaklaşık %40-50’sinde otonom nöropati sonucu parasempatik denervasyon gelişmekte, bu da sempatovagal dengesizliğe neden olmaktadır. Bunların sonucu aritmi olasılığı artmaktadır. Miyokardiyumdaki denervasyon alanları aritmiye ve ani ölümlere neden olabilmektedir (84).

#### **2.3.1.6.İnsülin Direnci**

Tip 2 DM’li olgulardan elde edilen son epidemiyolojik veriler hiperglisemiden bağımsız olarak insülin direnci ile KAH arasında yakın ilişkiyi göstermiştir (85). İnsülinin karbohidrat, lipid ve protein metabolizmaları üzerine bilinen etkileri dışında, birçok değişik etkileri de vardır. İyon ve aminoasit naklini, hücre proliferasyonunu ve farklılaşmasını ve NO sentezini de düzenlemektedir. Antiinflamatuvar, antioksidan ve trombosit agregasyonunu azaltıcı yöndeki etkileri aterosklerozisde önemli yeri olduğunu göstermektedir. İnsülin reseptörü ile etkileşmesinden sonra hücre içerisinde iki farklı yoldan iş görmektedir. Birinci yol, insülin reseptör substrat (IRS)-1 ve 2 fosforilasyonu, ikinci yol fosfatidilinozitol (PI) 3-kinaz aktivasyonudur.

İnsülin, endotel hücresinde bu ikinci yol üzerinden NO sentetaz ekspresyonunu ve aktivitesini artırmaktadır. İnsülin hücre proliferasyonunu engellemekte, ayrıca PAI-1 düzeyini azaltmaktadır. İnsülin PI 3-kinaz yolu tümüyle antiaterojenik özelliktedir. İnsülin direnci gelişmesiyle tüm bu özellikler ortadan kalkmaktadır (76,86,87). Günümüzde insülin direnci düşük düzeyli, kronik inflamatuvar bir durum

olarak kabul edilmektedir. İnsülin direnci ile aterosklerozis, proinflamatuvar sitokinlerin özellikle TNF-alfa ve IL-6 aktive olduğu benzer yolları paylaşmaktadır. Bunların aktivasyonu sonucu, inflamasyon artmakta, endotel hasarı gelişmekte ve koagülasyon sistemi aktive olmaktadır (76, 86-89).

Adipositlerdeki insülin direnci, insülin aracılığı ile oluşan lipolizisin azalmasına ve serbest yağ asitlerinin düzeyinin artmasına neden olmaktadır. Bu da aterosklerozise neden olmaktadır (90).

### **2.3.1.7.İnflamasyon**

Son çalışmalara göre tip 2 DM ve obezite gibi insülin direncinin söz konusu olduğu durumlarda, proinflamatuvar sitokin ve adezyon molekülü gibi bazı araçların ekspresyonu artmaktadır (91).

TNF-alfa insülin düzeyi ile ilişkilidir. Kilo kaybı ve insülin direncinin azalmasıyla birlikte plazma düzeyi düşmektedir. Serum IL-6 ve C-reaktif protein düzeyleri (CRP) obezlerde ve tip 2 DM'de artmaktadır. TNF-alfa, IL-6, CRP gibi inflamatuvar araçların artışı, kardiyovasküler olaylar ve aterosklerozisin ilerlemesinin bir göstergesi olan, karotis arter intima kalınlığının artışı ile birlikte (91).

İnflamasyon varsayımı DM'li olgulardaki aterosklerozun tedavisinde antiinflamatuvar etkileri olan bazı ilaçların örneğin; insülin, glitazon, metformin, statin ve anjiotensin converting enzim (ACE) inhibitörleri/anjiotensin reseptör antagonistlerinin inflamasyonu azaltarak yardımcı olabileceğini düşündürmektedir (92).

Diyabetik olmayanlara oranla diyabetik koroner aterektomi spesimenlerinin ve post mortem koroner arterlerin incelenmesi şu sonuçları ortaya koymuştur (93):

1. Lipidden zengin ateromatöz doku tarafından işgal edilen total alan daha fazladır.
2. İntimayı kaplayan yağlı çizgilenmeler (fatty streaks) daha fazladır.
3. PAI-1 antijen miktarı 2 kat artmıştır.
4. İmmünoreaktif ürokinaz plazminojen aktivatör seviyesi azalmıştır.
5. Makrofaj infiltrasyonu 2 kat artmıştır.
6. Koroner arter kalsifikasyonu sıklıkla artmıştır.

### **2.4.Vasküler Kalsifikasyon**

Vasküler kalsifikasyon, yaygınlığına ve yerleşim yerine göre ilerleyici organ disfonksiyonuna neden olabilmektedir. Kalpte, kalp kapakçıklarının kalsifikasyonu neticesinde hem orijinal hem de bioprotez kapaklarda fonksiyon kaybı ortaya çıkabilmektedir (94). Başlangıçta, yaşlanmaya, son dönem böbrek hastalığına, diyabete ve ateroskleroza eşlik eden vasküler kalsifikasyon selim bir bulgu olarak değerlendirilmiştir. Ancak, electron beam computed tomography (EBCT) ekokardiyografi, intravasküler ultrasonografi gibi vasküler kalsifikasyonu konvansiyonel olarak değerlendirilebilen yeni tekniklerin gelişmesiyle birlikte vasküler kalsifikasyonun yaygınlığı ve riskleri hakkındaki görüşler tersine dönmüştür (95).

Koroner arterlerde kalsifikasyon, aterosklerotik plak yükü (96), artmış miyokard enfarktüsü riski (97), ve plak instabilitesi (98) ile pozitif korelasyona sahiptir. Bu bulgular, vasküler kalsifikasyonun bizzat kendisinin de kardiyovasküler hastalığı başlatabileceği veya ilerlemesine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Bu olasılık, diyabete eşlik eden koroner kalsifikasyon konusunda akla yatkın olarak görünmektedir.

Büyük arterlerin media tabakasındaki vasküler kalsifikasyon, damarın sertliğinde de artışa yol açarak damarın kompliyansında azalmaya neden olur. Sonuç olarak arteriyel nabız dalga hızı ve nabız basıncı artar. İlerleyen dönemde kalbin ard yükü artarak sol ventrikül hipertrofisi oluşur. Sol ventrikül hipertrofisi de koroner dolaşımı azaltıcı yönde etki gösterir (98).

Medial arteriyel kalsifikasyon, Diabetes mellituslu hastalarda koroner arter hastalığı ve gelecek kardiyovasküler olaylarla güçlü bir korelasyon gösterir (100). Bu nedenle, vasküler kalsifikasyonun kardiyovasküler fonksiyon üzerinde önemli bir etkisi vardır.

#### **2.4.1.Vasküler kalsifikasyon mekanizmaları**

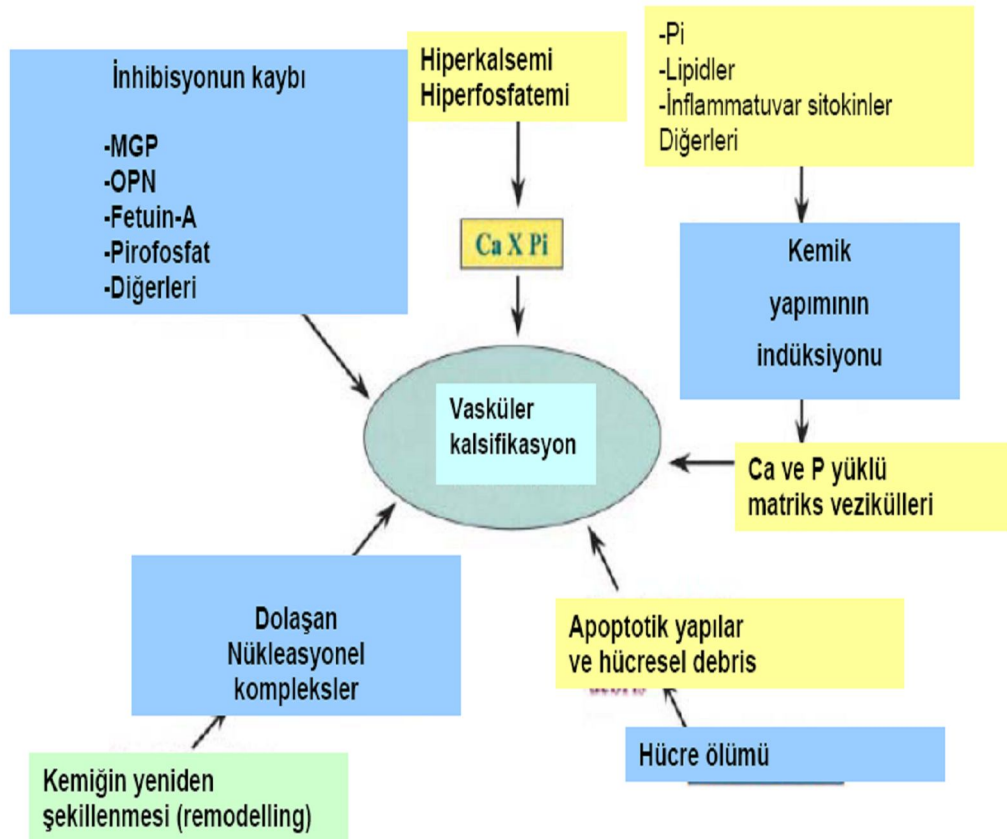
Vasküler kalsifikasyon, altında çok çeşitli fizyopatolojik mekanizmaların yattığı, aktif olarak kontrol edilen bir olaydır (101). İnsanda ve farelerde yapılan çalışmalar, kan damarlarının normal şartlar altında mineralizasyonu inhibe eden pirofosfat ve matriks gla protein (MGP) gibi maddeler içerdiği ve bu moleküllerin eksikliğinde (inhibisyonun kaybı) vasküler kalsifikasyonun ortaya çıktığı ve mortalitenin arttığı anlaşılmıştır.

Kalsifiye vasküler lezyonlardaki kemiksi ve kıkırdak yapılar içinde osteopontin (OPN) (102) osteokalsin (103) ve Kemik Morfogenetik Protein-2'nin (104) varlığının



gösterilmesi, vasküler lezyonlarda osteojenik mekanizmaların rol oynadığını düşündürmektedir (105). Aslında, vasküler yapılardan elde edilen hücreler, in vitro olarak pek çok değişik şartlar altında, kemik ve kıkırdağa benzer bir fenotipik değişiklik ve kalsifikasyon göstermektedir (106,107). Vasküler kalsifikasyonun patofizyolojik mekanizmaları şekil 2.1’de gösterilmiştir.

**Şekil 2.1:** Vasküler kalsifikasyonun patofizyolojik mekanizmaları (108)



Menapoz sonrası kadınlarda, vasküler kalsifikasyon ve osteoporozu açıklamak adına ileri sürülen bir mekanizma da kemik yıkımı sonrasında ortaya çıkan ve dolaşıma geçen nükleasyon komplekslerdir (109,110).

Fetüin-A hepatositler tarafından salgılanan molekül ağırlığı yaklaşık olarak 60 kDa olan bir proteindir. Dolaşımda bulunan ve apatitin oluşmasını engelleyen en önemli proteinlerdendir.

Hücre ölümü, fosfolipidden zengin membranöz artık maddeler ve apoptotik yapılar, özellikle ateroskleroz gibi nekroz ve apoptozisin hakim olduğu hastalıklarda apatit çekirdeğinin oluşmasına katkıda bulunabilir (111,112).

Yüksek Ca, P düzeyleri ve Ca x P iyon çarpımı pasif mekanizmalar olarak adlandırılan termodinamik mekanizmalar yoluyla, apatit nükleasyonuna ve kristal büyümesine katkıda bulunarak, yukarıda bahsedilen mekanizmalardan herhangi birisinin uyardığı vasküler kalsifikasyonu hızlandırabilir (112).

#### **2.4.2.Koroner Arterlerin Kalsifikasyonu**

Koroner arter kalsifikasyonu koroner ateroskleroz varlığının kesin olarak göstergesidir (4). Elektron beam bilgisayarlı tomografi (EBBT) ve çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT) koroner arter kalsifikasyon miktarını ve tespitini yapan noninvaziv tanı yöntemleridir. Yapılan çalışmalarda koroner arter kalsifikasyonu ile koroner aterosklerotik plak yükü arasında korelasyon bulunmuştur (113).

Kalsifikasyon aktif kemik formasyonuna benzer şekilde hidroksiapatit yapısındaki kalsiyum fosfatın aterosklerotik hastalıkta koroner damarlarda çökmesi ile oluşan aktif, organize bir süreçtir (114). Koroner kalsiyum, rüptüre olmuş plaklarda yaklaşık tüm vakaların % 70-80'inde gösterilmiştir. Ancak genç hastalarda akut koroner sendroma neden olan kopmuş plaklarda kalsiyum nadir olarak gösterilmiştir. Damar duvarında biriken plak arter duvarını deforme ederek, lümeninde daralmaya yol açmadan arter çapını lokal genişletebilir, arteriyel yeniden şekillenme veya remodeling dediğimiz bu olaya neden olan plaklarda da kalsifikasyon saptanmıştır (115).

Kalsifikasyon sadece aterosklerotik arterlerde oluşur, normal arterlerde görülmez ve anjiyografik olarak saptanabilen hastalıkla yakından ilişkilidir. Koroner arter kalsifikasyonu sessiz miyokard iskemisini önceden tahmin edilmesine yardımcı olur. Kalsiyum miktarı ne kadar fazla ise aterosklerotik aktivite de o kadar fazladır (116).

Koroner arter kalsiyum skorunun (KAKS) ölçümü asemptomatik tip 2 DM hastalarda kardiyovasküler olaylar için güçlü prediktördür(117). 6722 kadın ve erkek hasta grubunun katıldığı Multi Ethnic Study of Aterosklerozis (MESA) çalışmasında (118) KAKS 'nin koroner olaylar için prediktiv güç olduğu ve KAKS'nin ikiye katlanması ile KVH riskinin %26 artışı ile ilişkili olduğunu gösterdiler. Asemptomatik tip 2 DM'lilerin olduğu bir çalışmada da KAKS'nin ikiye katlanmasıyla KVH riskinde %32 artış buldular (117).

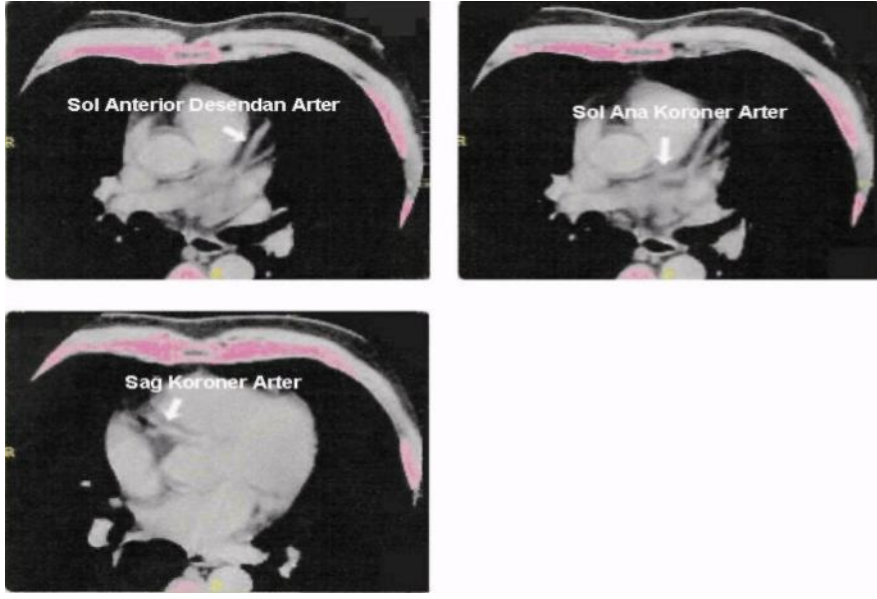
Rumberger ve arkadaşları (119) çalışmalarında otopsi yapılmış kalplerin koroner arterlerindeki toplam kalsifiye plak alanını EBBT ile değerlendirmişler, plak varlığının ve alanının histopatolojik olarak tespiti ile karşılaştırmışlardır. Toplam koroner arter plak alanı ile koroner arter kalsifikasyonu arasında hem tek bir koroner arter düzeyinde hem de tüm kalp düzeyinde güçlü bir korelasyon bulunmuştur. Aynı çalışmada aterosklerotik plak ile kalsiyum ilişkisinin korelasyon gösterdiğini otopsi serilerinde EBBT ve histopatolojik çalışmalarla göstermişlerdir. İnceledikleri 13 kalp ve 38 koroner arter otopsisinde toplam aterosklerotik plak yükünün toplam kalsiyum skoru ile ilişkili olduğunu, ancak toplam plak alanının kalsifiye plak alanına göre 5 kat daha fazla olduğunu göstermişlerdir.

#### **2.4.3. Koroner Arter Kalsifikasyonunun EBBT ve ÇKBT ile Tespiti**

Günümüzde noninvaziv kardiyak görüntüleme ve kalsiyum skorlama için 2 farklı teknoloji kullanılmaktadır. Bunlardan ilki ve uzun zamandan beri kullanılanı EBBT ve daha yeni ve güncel olanı ise ÇKBT'dir (120).

Koroner arterdeki kanın dansitesiyle kıyaslandığında daha düşük periarteriyel yağ dokusu nedeniyle koroner arterler kolaylıkla görüntülenebilmektedir.(Şekil 2.2 )

**Şekil 2.2:** Koroner arterler periarteriyel yağa göre hiperdens görünümü



Aksiyel kesitlerde sol ana, sol anterior desendan, sol sirkumfleks ve sağ koroner arter, tüm traseleri boyunca kalsifiye plak varlığı yönünden incelenmektedir (121). Kana göre yüksek attenüasyonu nedeniyle damar duvarındaki kalsiyum rahatlıkla izlenebilmektedir. EBBT ile kalsiyum miktarı, alanı ve yoğunluğu hesaplanabilir. Görüntüler 0.25-0.50 mm<sup>2</sup> piksel boyutunda elde edildiğinden, çok küçük miktarlardaki kalsiyum birikimleri de saptanabilmektedir. Histopatolojik çalışmalarda +130 Hansfield Ünit (HÜ) değerindeki dansitelerin kalsifikasyonla uyumlu olduğu gösterilmektedir (122-124). Yumuşak dokuların BT dansitelerinin ortalaması 50 HÜ olduğundan 130 HÜ değeri kalsifikasyon araştırılmasında yeterince yüksek bir değerdir.

ÇKBT ile koroner arter kalsiyumunun değerlendirilmesi için 3 mm kalınlığında 2.5 mm kolimasyonla karinadan kalbin tabanına kadar aksiyel görüntüler elde edilmektedir. Tetkik EKG tetiklemeli hem prospektif hem de retrospektif olarak yapılabilir. Spiral görüntülemelerde retrospektif tetikleme tercih edilmektedir. Görüntüler 20 saniye nefes tutma süresinde EKG tetiklemeli olarak RR aralığının % 40 veya % 80'inde geç diastolde elde edilmektedir.

Agatston skorlaması veya volümetrik skorlama kullanılabilir. Agatston skorlamasına göre toplam KAKS, EBBT yönteminde olduğu gibi tüm tomografik kesitler üzerinde bulunan dört ana koroner arterdeki kalsifiye plakların toplam alanı ve toplam skoru olarak hesaplanmaktadır (125).

#### **2.4.4.Koroner Arter Kalsiyum Skorunun Koroner Hastalıkla İlişkisi**

Koroner arter duvarında izlenen kalsiyum miktarı koroner plak miktarı ile ilişkili olup aterosklerozun kesin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (123). Yapılan klinik ve histopatolojik çalışmalarda aterosklerotik koroner arter hastalığı ile KAKS arasında güçlü korelasyon belirtilmiştir. Gelecekteki kardiyovasküler hastalık riskini önceden belirlemede koroner arter kalsiyum miktarı ve dağılımının saptanması önemli bilgiler vermektedir (4).

Tip 2 DM'li hastalarda koroner arterlerde kalsiyumun varlığı KAH'ı tanımlamada klasik risk faktörlerinden daha fazla ek bilgi sağlar (7). Diyabetik ve nondiyabetiklerin katıldığı bir çalışmada EBBT ile değerlendirilen KAKS'nun aterosklerotik KVH olaylarını tahmin etmede; standart risk faktörlerine kıyasla KAH'ı daha fazla gösterdiği bulunmuştur. Geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin (yaş, hipertansiyon, sigara içmek, lipidler gibi) diyabetik hastalarda artmış kardiyovasküler mortaliteden tamamen sorumlu olmadığı ve aterosklerozun hızlanmasına katkıda bulunan ek yeni faktörlerin bulunması gerektiği gösterilmiştir (126,127-129). Diyabetik hastalarda görülen artmış ateroskleroz EBBT ile ölçülen KAKS'le gösterilebilmektedir (2,130). Diyabetik hastalarda KAK'ın varlığı diyabetik olmayanlara göre daha yüksek mortalite riskine öngörmektedir. DM, KAH'ın dengi olarak görülmektedir (131).

KAH olmayan diyabetik hastalarda EBBT ile ölçülen KAK düzeylerinin, bilinen KAH olan nondiyabetiklerle aynı düzeyde olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (132,133). Raggi ve ark (131) KAH olmayan diyabetik ve nondiyabetik hastalarda KAK'nu değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada KAK olmayan (KAKS=0) diyabetik hastalarla nondiyabetik hastalar arasında 5 yıllık sağkalım açısından anlamlı fark bulamamışlardır. Diğer taraftan KAK varlığında (KAKS>0) diyabetiklerde nondiyabetiklere göre daha yüksek ölüm riski bulunduğunu göstermişlerdir.

KAKS, öncelikle Janowitz ve arkadaşlarının (125) asemptomatik kişilerden yaş ve cinsiyet gruplarına göre elde ettikleri normogram değerler olarak belirlenen ortalama kalsiyum skorları ile karşılaştırmalı değerlendirilir. Aynı çalışma sonucu ayrıca asemptomatik kişilerde, cinsiyetlerine göre 5 yıllık yaş gruplarında elde ettikleri normogram değerler ile kardiyovasküler olay riskini belirli persentil aralıklarında değerlendirmişlerdir (< 25, 25-50, 51-75, 76-90 ve >90). Yaş alt sınırı olarak erkeklerde 40 ve kadınlarda 35 yaş kabul edilmektedir.(tablo 2.3, 2.4)

**Tablo 2.3.** Erkeklerde Yaşa Göre Kalsiyum Skoru Normogramı

	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-70
%25	0	0	0	0	3	14	28
%50	0	0	3	16	41	118	151
%75	2	11	44	101	187	434	569
%90	21	64	176	320	502	804	1178

**Tablo 2.4.** Kadınlarda Yaşa Göre Kalsiyum Skoru Normogramı

	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-70
%25	0	0	0	0	0	0	0
%50	0	0	0	0	0	4	2
%75	0	0	0	10	33	87	123
%90	4	9	23	66	140	310	362

Amerikan kalp cemiyetinin 1996 yılında KAKS yorumlanması için yaptığı öneriler (134):

- 1- Negatif EBBT testi (KAKS=0) aterosklerotik plak varlığını çok yüksek olasılıkla dışlar.
- 2- Negatif test normal koroner anjiyogramların büyük bir kısmında izlenir.
- 3- Negatif test sonraki 2-5 yıllık süre içinde düşük kardiyovasküler riski gösterir.
- 4- Yüksek kalsiyum skoru sonraki 2-5 yıl içinde orta-yüksek kardiyovasküler olay riskini gösterir.
- 5- Negatif testte önemli stenozun olduğu KAH olasılığı çok düşüktür.
- 6- Toplam kalsiyum miktarı total aterosklerotik plak miktarı ile koreledir, ancak bu gerçek plak miktarının altında bir değerdir.
- 7- Pozitif EBT testi koroner aterosklerotik plak varlığını gösterir
- 8- Daha yüksek kalsiyum skoru daha yüksek olasılıklı tıkaçıcı KAH göstergesidir, ancak birebir ilişki yoktur ve bu sonuç spesifik değildir.

Asemptomatik olgular için KAKS değerlerine göre koroner arterlerinde anlamlı stenoz bulunma olasılıkları ve gerekli tavsiyeler Tablo 2.5’de gösterilmiştir.(135)

Kalsiyum skoru	Değerlendirme	Klinik nem	Tavsiyeler
Kalsifikasyon yok(0)	koroner arter hastalığı % 95 oranında ekarte edilebilir		
1-10	Minimal kalsifikasyon	Anlamlı stenozun olduğu koroner arter hastalığı beklenmiyor(<%10)	Koruyucu tıp
11-100	Hafif derecede kalsifikasyon	Minimal veya orta derecede koroner arter stenozu olabilir	Risk faktörleri değerlendirilmeli

**Tablo 2.5:** Koroner Arter Kalsiyum Skorlamasının Klinik Olarak Yorumlanması

101-400	Orta derecede kalsifikasyon	Nonobstruktif KAH olasılığı yüksektir, anlamlı stenozun olduğu koroner arter hastalığı olabilir	Muhtemel risk faktörleri tedavi edilmeli, stres testleri düşünülmeli
>400	Yaygın kalsifikasyon	Yüksek olasılıkla (>%90) en az bir koroner arterde anlamlı stenoz vardır	İndüklenebilir iskemi için stres EKG testi, konvansiyonel koroner anjiyografi tetkiki?

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1.Çalışmanın Şekli

Çalışmamız için Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 08/01/2008 tarih ve 2008-11/6 sayılı karar ile izin alınmıştır. Bu proje T-351 proje kodu ile Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyon Başkanlığı Yönetim Kurulunun 26/02/2008 tarih ve 13 nolu kararı ile desteklenmiştir.

#### 3.2.Olgu seçimi

Bu çalışma Ocak-2008 ile Aralık-2008 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği ve Radyoloji Kliniği'nde yapıldı. Olgular İç Hastalığı Polikliniği'ne başvuran Tıp 2 DM



hastalarından seçildi. Çalışmaya alınan olgulara çalışma öncesi bilgi verildi ve katılımları için onay alındı. Toplam 41 tip 2 DM olgusu çalışmaya alındı.

Hasta seçiminde şu özellikler dikkat edildi

- 1-En az 5 yıllık ve en fazla 10 yıllık diyabet öyküsü olmasına
- 2-Diyabetik nefropati olmamasına (BUN ve kreatinin değerleri normal)
- 3-Bilinen KAH olmamasına (anamnezler ve EKG yorumlanarak)
- 4-18 yaşından küçük olmamasına
- 5-Malignite olmaması
- 6-Akut bir hastalık olmamasına
- 7-Enfeksiyon olmamasına
- 8-Gebelik olmamasına
- 9-Tip 1 DM olmaması

Hastalarda KAH verilen anamnezlere ve elektrokardiyografileri değerlendirilerek ekarte edildi. Çalışmaya alınan olguların anamnezleri alındı, fizik muayeneleri yapıldı. Fizik muayenede bel çevreleri, boy ve kiloları ölçülerek vücut kitle indeksleri (VKİ), ağırlığın boy uzunluğunun karesine bölünmesi ile ( $\text{kg/m}^2$ ) hesaplandı. Hipertansiyon tespiti için anamnezde hipertansiyon ve antihipertansif ilaç kullanımı sorgulandı. Kan basıncı Amerikan Hipertansiyon Cemiyeti'nin önerisine göre en az 20 dakika dinlendikten sonra oturur pozisyonda, sağ koldan mercury sifingomanometre ile ölçülmüştür. Hastalarımız diyabetik oldukları için sistolik kan basıncı 130 mmHg'ye eşit yada büyük, diyastolik kan basınçları 85 mmHg'ye eşit yada büyük hastalar ile antihipertansif ilaç kullanmakta olan hastalar hipertansif olarak kabul edildiler.

Hastalar diyabetik retinopati açısından Göz Hastalıkları Polikliniği'nde değerlendirildi. Hastalar, diyabetik retinopati var veya yok şeklinde rapor edildi.

Çalışmaya alınan olgular fizik muayeneden sonra en az bir gün öncesinden ağır fiziksel bir aktiviteden ve stresten sakınmaları için uyarıldı ve en az 12 saatlik açlıktan sonra kan örnekleri toplandı.

Proteinüri için hastalara 12 saatlik açlığı takiben sabah ilk idrarı dışarı atıldıktan sonra 24 saatlik idrar toplatıldı.

Olgular albumin atılımına göre üç gruba ayrıldı:

- 1- Normoalbuminüri:  $<30$  mg/gün

2- Mikroalbuminüri: 30-300 mg/gün

3- Makroalbuminüri: >300 mg/gün

Olguların 12 saatlik açlığı takiben saat 09:00 da venöz kan örnekleri alındı. Total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, kalsiyum, fosfor, paratroid hormon, HbA1C, high sensitive C-reaktif protein (Hs-CRP) ölçüldü. Daha sonra hastalara KAKS için ÇKBT çekildi.

### **3.3.Lipid parametreleri**

Trigliserid, Syncihron LX20 otoanalizatöründe, Syneron System Trigliserid kiti kullanılarak enzimatic / GPO-Trinder yöntemiyle çalışıldı.

Total kolesterol Syncihron LX20 otoanalizatöründe Syneron System Kolesterol kiti kullanılarak enzimatik yöntemle çalışıldı.

HDL kolesterol Syncihron LX20 otoanalizatöründe Syneron System HDL Kolesterol kiti kullanılarak homegenous calorimetrik yöntemiyle çalışıldı.

LDL kolesterol Friedwald formülü ile  $[LDL = \text{total kolesterol} - (\text{HDL} + \text{Tg}/5)]$  hesaplandı.

### **3.4.Hs-CRP ölçümü**

Hs-CRP ölçümü; Beckman-Coulter-Image kiti kullanılarak Beckman-Coulter-Image tam otomatik cihazında, nefelometrik yöntemle çalışıldı.

### **3.5. Mikroalbuminüri**

Mikroalbumin Syncihron LX20 otoanalizöründe, Syneron System Mikroalbuminüri kiti kullanılarak immunoturbidimetrik yöntemle çalışıldı.

### **3.6.Kalsiyum ölçü**

Kalsiyum ölçümü; Syncihron LX20 otoanalizöründe iyon selective electrode metodu ile ölçüldü.

### **3.7.Fosfor ölçümü**

Fosfor ölçümü; Syncihron LX20 otoanalizöründe phosshomolybdate metodu ile fotometrik ölçüldü.

### **3.8.HbA1C ölçümü**

HbA1C ölçümü; Syncihron LX20 otoanalizöründe immünoinhibisyon yöntemiyle ölçüldü.

### **3.9.Paratroid hormon ölçümü**

Parathormon ölçümleri Roche Hitachi elecsys kiti kullanılarak cobas cihazında ECLIA (elektrokemilüminesans) yöntemiyle çalışıldı.

### **3.10.ÇKBT Çekim Protokol**

BT incelemeleri, Çok Kesitli BT (Philips Brilliance 16 slice CT, Holland) cihazı ile kontrast madde kullanmaksızın yapıldı. Bütün incelemeler, 3 mm kesit kalınlığı ve 2.4 mm masa hareketi, 55 mA, 120 kV, gantri rotasyon süresi 0.5 sn parametreleri ve kalsiyum skorlama algoritması kullanılarak gerçekleştirildi. Hasta supin pozisyonunda yatar halde topogram görüntüsü alındıktan sonra, karinanın 1 cm altından itibaren tüm kalbi içerisine alacak şekilde, yaklaşık 20 sn tek nefes tutma süresinde ve kalp hareketlerini en aza indirebilmek için middiastolde ( %80 R-R aralığında) prospektif EKG tetiklemesi eşliğinde, 30-40 adet aksiyel kesit alındı.

### **3.10.Görüntülerin Yorumlanması**

İncelemede başlıca dört koroner arter; LCA, LCX, LAD ve RCA tüm traseleri boyunca kalsifiye lezyon varlığı yönünden değerlendirildi. Koroner arterlerdeki kalsiyum miktarı “Accu Image Workstation” programı yardımıyla Agatston skorlaması kullanılarak hesaplandı.

Bu skorlamaya göre, bir birine komşu 2-3 piksel için 1 mm<sup>2</sup>'den geniş bir alanda, BT dansitesi 130 HÜ'den yüksek olan lezyonlar kalsifikasyon lehine değerlendirilmiştir (125). Aksiyel kesitler üzerinde işaretlediğimiz her bir lezyonun alanı, dansitesi ve kalsiyum skoru bilgisayar yazılım programı tarafından otomatik olarak hesaplanmıştır. Tüm koroner arterlerdeki kalsiyum skoru toplanarak toplam Agatston skoru (KAKS) bulunmuştur.

Olgular Agatston skoruna (KAKS) göre iki gruba ayrılmıştır. Birinci grubu KAKS=0, ikinci grubu ise KAKS>0 olan bireyler oluşturmuştur.

### **3.11. İstatiksel Değerlendirme**

Çalışmanın verileri SPSS (ver:14.0) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde Mann-Whitney U testi, Kruskal-Wallis testi, Fisher's Exact test ve Khi-kare testi uygulanmıştır. Veriler tablolarda ortalama ± standart sapma, birey sayısı ve yüzdesi şeklinde belirtilip yanılma düzeyi 0.05 olarak alınmıştır.

#### **4. BULGULAR**

Çalışmaya toplam 41 tip 2 DM hastası alınmıştır. Minimum yaş 40 maksimum yaş 64 olup yaş ortalaması  $52.12 \pm 5.85$  yıl olarak bulunmuştur. Bireylerin 14'ü erkek (%34.1) 27'si kadın (%65.9) idi. Çalışmaya alınan tip 2 DM hastalarının VKİ ortalaması  $29.87 \pm 4.26$  cm, sistolik kan basınçları ortalaması  $131.58 \pm 22.00$  mmHg ve diyastolik kan basınçları ortalaması  $77.80 \pm 11.79$  mmHg idi. Ortalama diyabet yaşları  $6.82 \pm 2.21$  yıl ve ortalama HbA1c seviyesi  $\% 8.50 \pm 3.08$  idi.

Çalışmaya alınan bireylerin KAKS en düşük değer 0 en yüksek değer 481.60 olarak saptanmıştır. Ortalama KAKS  $35.29 \pm 96.21$  olarak bulunmuştur. 12 hastada (%29.3) KAKS>0 iken, 29 hastada (%70.7) KAKS=0 olarak bulunmuştur.

Çalışmaya alınan bireylerin ölçülen parametrelerine göre dağılımları topluca aşağıda verilmiştir.

**Tablo 4.1.** Tip 2 DM bireylerin ölçülen parametrelere göre dağılımları

Değişkenler	minumum	maksimum	ortalama±SD
VKİ (kg/ m <sup>2</sup> )	21.30	41.00	29.87±4.26
Bel çevresi (cm)	74.00	130.00	96.85±11.55
Diyabet süresi (yıl)	4.00	11.00	6.82±2.21
Sistolik kan basıncı(mmHg)	100.00	180.00	131.58±22.00
Diyastolik kan basıncı(mmHg)	60.00	100.00	77.80±11.99
HbA1c (%)	3.80	15.53	8.50±3.08
Mikroalbuminüri(mg/gün)	5.25	500.00	62.74±111.34
Kalsiyum (mg/dl)	8.40	10.30	9.36±0.41
Fosfor (mg/dl)	1.80	5.20	3.16±0.41
Paratroid hormon (pg/ml)	12.56	130.50	45.98±22.56
Hs-CRP (mg/L)	0.20	11.80	3.98±3.45
Trigliserid (mg/dl)	36.00	483.00	145.80±79.29
Total kolesterol (mg/dl)	110.00	259.00	192.78±39.46
LDL kolesterol (mg/dl)	48.00	209.00	118.97±35.55
HDL kolesterol (mg /dl)	21.30	82.00	9.21±12.20
KAKS (Agatston skoru)	0.00	481.60	35.29±96.21

Çalışmaya alınan bireylerin 12'sinde (%29.3) retinopati saptandı. Retinopati ile KAKS=0 ve KAKS>0 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (p>0.05) (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2.** Çalışmaya aldığımız grupların retinopati açısından incelenmesi

KAKS	Retinopati	
	n	%
0	8	27.6
>0	4	33.4

Toplam	12	29.3
--------	----	------

p:0.721 p>0.05

Çalışmaya alınan bireylerin 25'inde (%61) hipertansiyon tespit edildi. HT ile KAKS grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (p>0.05) (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3.** Çalışmaya aldığımız grupların HT açısından incelenmesi

KAKS	Hipertansiyon	
	n	%
0	16	55.2
>0	9	75.0
Toplam	25	61.0

p:0.305 p>0.05

Çalışmaya alınan bireylerin 9'u (%22.0) sigara içiyordu. Sigara içimi ile KAKS arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (p>0.05) (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4.** Çalışmaya aldığımız grupların sigara içimi açısından incelenmesi

KAKS	Sigara içenler	
	n	%
0	4	13.8
>0	5	41.7

Toplam	9	22.0
--------	---	------

p:0.093 p>0.05

Erkek ve kadın cinsiyet ile KAKS arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunamamıştır, erkek cinsiyeti içindeki KAKS görülme oranı kadın cinse göre daha fazlaydı. ( $\chi^2=1.89$ ;  $p=0.168$ ;  $p>0.05$ ) (Tablo 4.5.).

**Tablo4.5.** Cinsiyet ile KAKS arasındaki ilişki

	Erkek cinsiyet	Kadın cinsiyet	Sonuç
KAKS=0 n %	8 57.1	21 77.8	$\chi^2=1.89$ $p>0.05$
KAKS>0 n %	6 42.9	6 22.2	

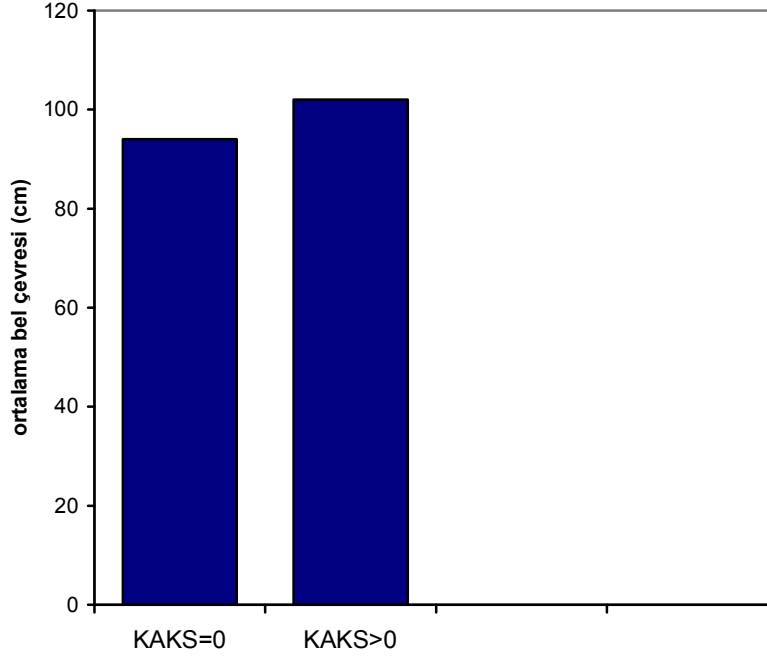
$\chi^2$ :Khi-kare testi

Yaş ile KAKS arasındaki ilişkiye bakıldığında, çalışmaya aldığımız bireylerin yaş gruplaması yapıldığında, 40-49 yaş grubunda 2 bireyde (%13.3) 50-59 yaş grubunda 8 bireyde (38.1) ve 60 yaş ve üzeri grupta 2 bireyde (%40) KAKS>0 olarak bulunmuştur. KAKS ile yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı, ancak yaş arttıkça KAKS saptanma oranı artmaktadır ( $\chi^2=2.90$ ;  $p=0.234$ ;  $p>0.05$ ).

VKİ ile KAKS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır ( $p>0.05$ ) fakat bel çevresi ile KAKS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Tablo 4.6) (Şekil 4.1).

**Tablo 4.6.** KAKS ile VKİ ve bel çevresinin karşılaştırılması

	KAKS=0 n=29	KAKS>0 n=12	p
VKİ ((kg/ m <sup>2</sup> )	29.97±4.23	29.62±4.50	$p>0.05$
Bel çevresi (cm)	94.44 ±10.83	102.66 ±11.61	$p<0.05$



p=0.049 p<0.05

**Şekil 4.1.**Gruplar arasında ortalama bel çevrelerinin karşılaştırılması

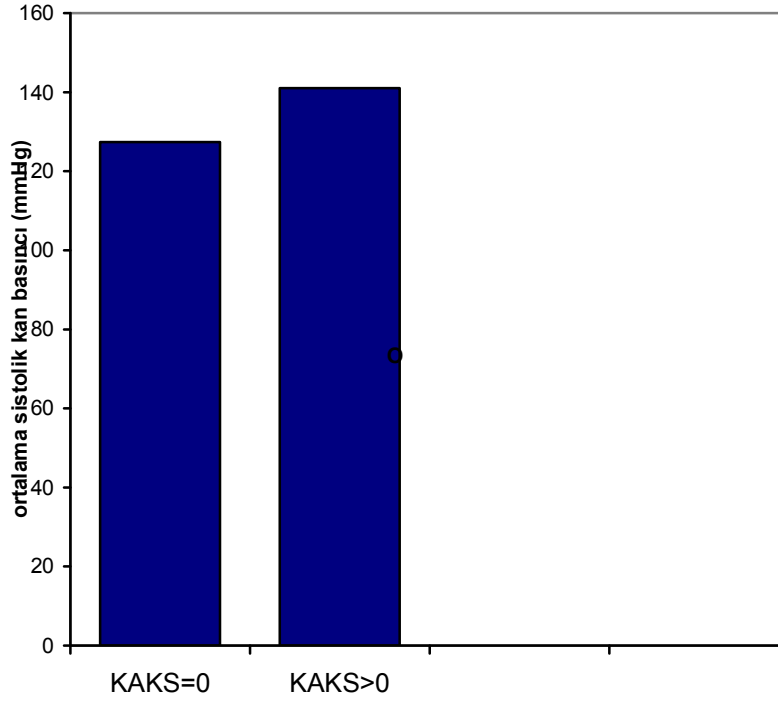
Sistolik kan basıncı ile KAKS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunurken ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.2.), diyastolik kan basıncı ile KAKS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p>0.05$ ). (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7.**KAKS ile sistolik ve diyastolik kan basınçlarının karşılaştırılması

	KAKS=0 n=29	KAKS>0 n=12	p
SKB (mmHg)	127.41±50.59	141.66±22.89	p<0.05



DKB (mmHg)	75.17±10.30	84.16±13.78	p>0.05
------------	-------------	-------------	--------



p=0.047 p<0.05

**Şekil 4.2.** Gruplar arasında ortalama sistolik kan basınçlarının karşılaştırılması

Çalışmamızda metabolik ve inflamatuvar belirteçler (DM yaşı, hs-CRP, Ca, P, PTH, HbA1c) ile KAKS arasındaki korelasyona bakıldığında bu parametreler ile KAKS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır (p>0.05) (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8.** KAKS ile DM yaşı, hs-CRP, Ca, P, PTH, HbA1c arasındaki ilişki

	KAKS=0 n=29	KAKS>0 n=12	p
DM yaşı (yıl)	7.00±2.28	6.41±7.06	p>0.05
Hs-CRP (mg/L)	3.67±3.22	4.71±4.00	p>0.05

Ca (mg/dl)	9.32±0.43	9.46±0.37	p>0.05
P (mg/dl)	3.16±0.72	3.15±0.91	p>0.05
PTH (pg/mL)	42.65±16.88	54.02±32.04	p>0.05
HbA1c (%)	8.08±2.80	9.50±3.59	p>0.05

24 saatlik idrarda albumin atılımı arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0.05) (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9.** KAKS ile albuminüri arasındaki ilişki

Albuminüri (mg/gün)	KAKS=0		KAKS>0	
	n	%	n	%
<30	18	62.1	7	58.3
30-300	10	34.5	4	33.3
>300	1	3.4	1	8.3
Toplam	29	70.7	12	29.3

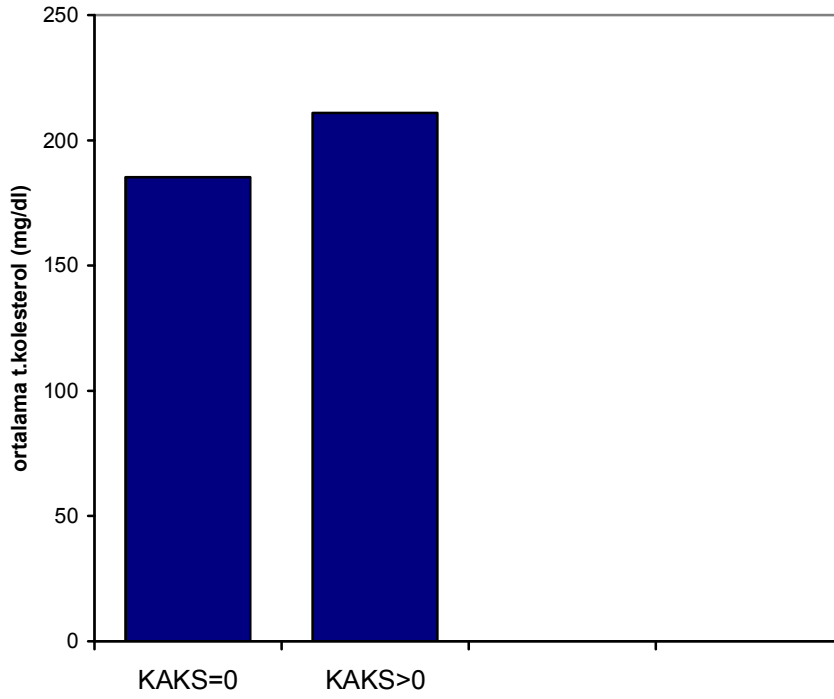
$\chi^2=0.43$  p=0,83 p>0.05

Lipid parametreleri ile KAKS'nu karşılaştırdığımızda (Tablo 4.10) total kolesterol, LDL kolesterol ve TG ile KAKS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (Şekil 4.3, 4.4, 4.5). Ancak HDL kolesterol ile KAKS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır.

**Tablo 4.10.** KAKS ile lipid parametrelerinin karşılaştırılması

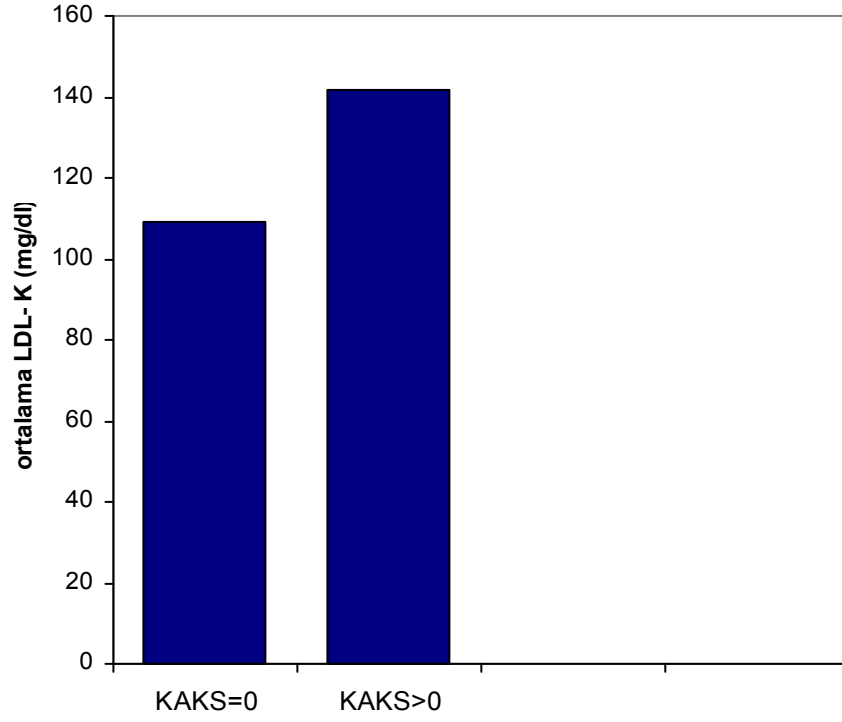
	KAKS=0 n=29	KAKS>0 n=12	p

T.Kolesterol(mg/dl)	185.27±34.94	210.91±45.24	p<0.05
LDL-K (mg/dl)	109.15±29.83	141.75±39.12	p<0.05
TG (mg/dl)	134.34±88.38	166.25±48.32	p<0.05
HDL-K (mg/dl)	40.08±14.04	37.13±5.72	p>0.05



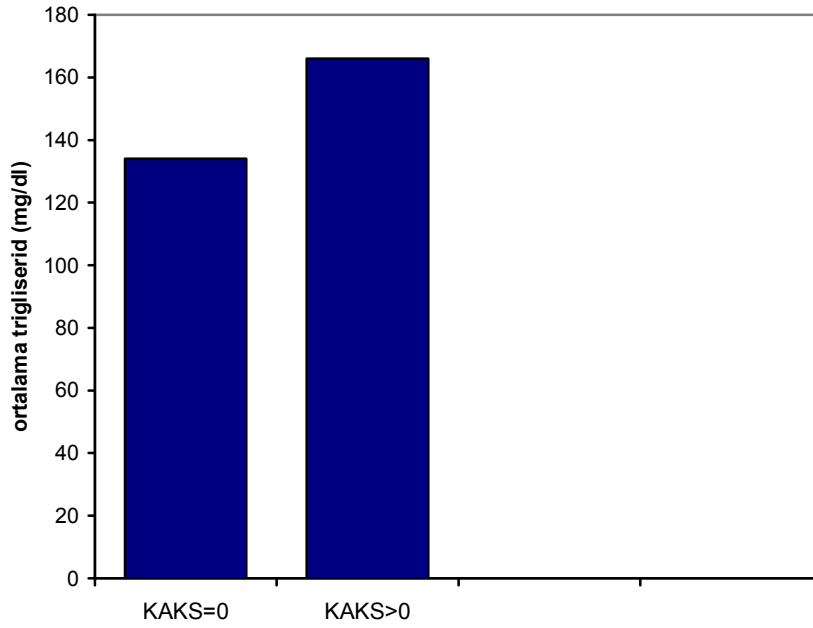
p=0.032 p<0.05

**Şekil4.3.**Gruplar arasında ortalama T.kolesterol değerlerinin karşılaştırılması



p=0.012 p<0.05

**Şekil 4.4.**Gruplar arasında ortalama LDL kolesterol değerlerinin karşılaştırılması



p=0.040 p<0.05

**Şekil 4.5.**Gruplar arasında ortalama trigliserid değerlerinin karşılaştırılması

KAKS>0 bireylerde LDL'nin 130mg/dl'den daha yüksek düzeylerde olma riski KAKS=0 olan bireylere göre 7.87 kat daha büyük bulunmuştur (Ods=7.87 %95 CI 1.68;36.72). Bu istatistiksel olarak önemlidir ( $p<0.05$ ).

## TARTIŞMA

DM; aterosklerotik hastalık ve özellikle koroner kalp hastalığı açısından yatkınlık oluşturmaktadır. Diyabetik hastalarda ateroskleroz çok daha erken dönemde ortaya çıkabilmektedir. Tip 2 diyabet hastalarının %75 kadarı kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle yaşamlarını yitirmektedir (44). Tip 2 DM'li olgularda koroner arter hastalığı riski normal popülasyona oranla 2-4 kat artış göstermektedir. Kardiyovasküler yoğun bakım ve revaskülarizasyon tekniklerindeki ilerlemeler, normal popülasyonda kardiyovasküler olayları ve mortaliteyi azaltmasına karşın, bu oranlar hala diyabetik olgularda yüksek oranda seyretmektedir. Günümüzde diyabetik hastalarda, aterosklerozise yatkınlığın mekanizması daha iyi anlaşılmıştır. Aterosklerozisin klasik risk faktörlerine diyabetik olgularda, normal popülasyona oranla daha sık rastlanılmaktadır. Dislipidemi, hipertansiyon, hiperglisemi, sigara içme, ailede erken ortaya çıkmış KAH öyküsü gibi klasik risk faktörleri yanında hiperinsülinemi, insülin direnci, endotel disfonksiyonu, inflamasyon ve renin-anjiyotensin sistemi gibi klasik dışı risk faktörleri de diyabetik olgularda aterosklerozisin gelişmesinde rol oynayabilmektedir (8).

Koroner arterlerde kalsifikasyon varlığı koroner aterosklerozun kesin bir göstergesidir. Yapılan klinik ve histopatolojik çalışmalar, damar duvarında biriken kalsiyum miktarı ve toplam aterosklerotik plak yükü arasında doğrusal bir ilişki olduğunu göstermiştir. Gelecekteki kardiyovasküler hastalık riskini önceden belirlemede koroner arter kalsiyum miktarı ve dağılımının saptanması önemli bilgiler vermektedir (136).

EBBT ve ÇKBT ile yapılan çeşitli çalışmalarda diyabetik hastalarda KAK'un artmış olduğu bulunmuştur (137,138). EBBT ile KAKS'sı yapılan bir çalışmada aterosklerotik lüminal daralma ile kalsifikasyonun korelasyon gösterdiği bildirilmiş ve olguların otopsi serilerinde bu durum histopatolojik olarak da gösterilmiştir. İncelenen 13 kalp ve 38 koroner arter otopsisinde toplam aterosklerotik plak yükünün toplam kalsiyum skoru ile ilişkili olduğu, ancak toplam plak alanının kalsifiye plak alanına göre beş kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (139). Mielke ve ark (133) yaptıkları çalışmalarında aynı koroner ateroskleroz riskine sahip tip 2 diyabetik hastalarla diyabetik olmayan hastaların KAK değerlerini karşılaştırmışlar ve tip 2 diyabetiklerde KAK değerinin daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Khaleeli

ve ark (132) ise KAH olan ancak diyabetik olmayan hastalarla asemptomatik diyabetik hastaların KAK prevalanslarının aynı olduğunu göstermiştir. KAK'nu saptanan asemptomatik diyabetik olguların, KAH için klasik risk faktörleri olan diyabetiklerle karşılaştırıldığı bir çalışmada, KAK'nu yoğun olan (KAKS>400) asemptomatik diyabetiklerin daha yüksek riske sahip olduğu gösterilmiştir (138). Raggi ve ark (131) beş yıl süreyle KAKS'nu takip ettikleri tip 2 diyabetik hastalarda, KAKS'ın herhangi bir değeri için ölüm riskinin diyabetik olmayanlara göre daha yüksek, KAKS=0 olan diyabetiklerde ise ölüm riskinin daha düşük olduğunu göstermişlerdir.

Literatürdeki bir çok çalışmanın sonucuna göre; koroner arterlerde duvar kalsifikasyonu ile aterosklerotik KAH arasında güçlü bir paralellik olduğu ve diyabetik hastalarda daha yüksek KAH prevalansı bulunduğu görülmüştür. Ayrıca asemptomatik diyabetik hastaların diyabetik olmayan fakat KAH olan hastalarla aynı KAKS ve mortalite oranına sahip olduğu bulunmuştur.

Bu bilgiler ışığında; tip 2 diyabetik hastalarda major kardiyovasküler risk faktörleri ve çeşitli biyokimyasal belirleyicilerle KAKS arasındaki ilişkiyi araştırdığımız çalışmamızda, olgularımızın KAKS'nun 0-481.60 HÜ aralığında olduğunu gözlemledik. Bunların %29.3'ünde KAKS'u>0 idi. Bu durum bize, olgularımızın koroner arterlerinin minimal kalsifikasyondan yaygın kalsifikasyona kadar değişik derecelerde etkilenmiş olduğunu ve klinik takiplerinde dikkatli olmamız gerektiğini düşündürmüştür.

Çeşitli çalışmalarda koroner arter kalsifikasyonunun, yaş ve cinsiyet ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Predict çalışma grubunun geniş bir seride yapmış olduğu çalışmalarda da (116,140,141) ileri yaş ve erkek cinsiyet ile KAKS arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Çalışmamızda da yaşın artmasıyla KAK'ın arttığı ve erkeklerde daha fazla olduğu görüldü. 40-49 yaş arası olgularımızın %13.3'ünde, 50-59 yaş arası olgularımızın %38.1'inde, 60 yaş ve üzeri olgularımızda %40'ında KAK saptandı. Ayrıca KAKS>0 olan olgularımızın %42.9'u erkek, %22.2'si ise kadın idi. Bu da bize, KAK'nun yaş ve cinsiyet ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu bulgular literatür bilgileriyle uygunluk göstermektedir.

Obezite ve hipertansiyon metabolik sendromun bir parçasıdır. Metabolik sendrom NCEP ve WHO'nün tanımına göre hem kan basıncı hem de santral vücut

yağıyla ilişkili kriterler içerir ve KAH gelişmesinde rol oynayan risk faktörleri arasındadır. Asemptomatik tip 2 diyabetiklerin katıldığı bir çalışmada, bel-kalça oranı ile KAK arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (140). Başka bir çalışmada da bel çevresi ve bel-kalça oranı ile KAK arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur (116). Predict çalışma grubunun, tip 2 diyabetiklerde yaptıkları çalışmada da VKİ ve bel-kalça oranı ile KAK arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (141). Arad ve ark (142)'nin yaptıkları çalışmada KAH olmayan hastalarda KAK'un intraabdominal yağ dokusu ile pozitif yönlü ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Mazzone ve ark (143), antropometrik ölçümlerle KAK arasındaki ilişkiyi karşılaştırdıkları çalışmalarında, total abdominal yağ dokusu, visseral yağ dokusu ve bel-kalça oranı ile KAK arasında anlamlı ilişki bulurken, VKİ ve bel çevresi ile KAK arasında anlamlı ilişki bulamamışlardır. Biz bu çalışmada, antropometrik ölçümlerden metabolik sendromun da bir kriteri olan bel çevresi ve VKİ'ni kullandık. Bel çevresi ile KAK arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ( $p<0.05$ ) bulurken, VKİ ile KAK arasında anlamlı ilişki bulamadık (Tablo 4.6). VKİ ile KAK arasında anlamlı ilişki olmamasının nedeni çalışmaya aldığımız bireylerin VKİ ortalamasının  $29.79 \pm 4.36$  olması ve VKİ'lerin birbirlerine yakın olmasından olabilir. Bel çevresi ile KAK arasındaki anlamlı ilişki yağ doku hormonu leptinle ilişkili olabilir. Çünkü obez kişilerde artan leptin konsantrasyonu bel çevresi ve bilgisayarlı tomografi ile ölçülen visseral yağ dokusu kitlesi ile koreledir. Buna ilaveten leptin konsantrasyonu tip 2 diyabetiklerde insülin rezistansı ile ilişkilidir ve metabolik sendromun bir özelliğidir. KAK'nun tip 2 diyabetiklerde artmış bel çevresi ile ilişkili olması leptinin vasküler kalsifikasyon üzerinde direkt etkisiyle olabilir. Bu da bize Predict çalışma grubunun ve diğerlerinin yaptıkları çalışmaların bizim çalışmamızı desteklediğini göstermektedir.

Birleşik Ulusal Komitenin (JNC: Joint National Committee) 7. raporunda belirttiği biçimiyle hipertansiyon, kan basıncının 130/80 mmHg'den büyük olmasıdır (diyabet yada böbrek hastalığı olan kişiler için) (144). Tip 2 DM'de hipertansiyon sıklıkla santral obezite ve dislipidemiye de içeren metabolik sendromun bir parçasıdır (145). Diyabeti ve hipertansiyonu olan hastalarda ciddi kardiyovasküler olay geçirme ihtimali, tek başına diyabet veya tek başına hipertansiyonu olanlardan 2-3 katıdır (37). Elkeles ve ark (117,140)'ı yaptıkları farklı iki çalışmada SKB ile KAK



arasındaki ilişkiyi incelemişler ve bu iki değişken arasında pozitif yönde bir korelasyon bulmuşlardır. Ayrıca artan SKB ile KAKS arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Mazzone ve ark (143), diyabetik hastalarda SKB'ndaki her 10 mmHg'lık artışın KAKS'da %67'lik artışa neden olduğunu göstermişlerdir. Musurunu ve ark (146)'nın nondiyabetik KAH olmayan bireylerde yaptığı çalışmada SKB'ndaki artışla birlikte KAK prevalansında artış olduğunu saptamışlardır. Ayrıca LDL>140 mg/dl ve SKB>131 mmHg olan hastalarda daha yüksek oranda KAH olduğunu göstermişlerdir.

Bizim çalışmamızda SKB ile KAK arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulduk (Tablo 4.7). Yani KAKS>0 olan bireylerin SKB'leri KAKS=0 olanlardan istatistiksel olarak daha yüksek idi. Yine çalışmamızda KAKS>0 olan bireylerin SKB'leri 130 mmHg ve üzeri olma riski KAKS=0 olanlara göre 0.23 kez daha fazla idi ve bu oran istatistiksel olarak da önemliydi (ODS=0.23 %95 CI p<0.05). SKB metabolik sendromun bir bileşenidir ve bel çevresi gibi KAK ile ilişkilidir. KAK'da aterosklerozun bir göstergesidir. Bu verilerde bize diğer çalışmaların bizim çalışmamızı desteklediğini göstermektedir.

Diyabetik hastalarda TG'lerin artması ve HDL'nin azalması aterosklerozu hızlandırır. Tip 2 DM'de görülen bu dislipidemi formu genelde diyabet başlamadan önce de vardır (37). TG'den zengin daha düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) artmış hepatik sekresyonu ve VLDL'nin bozulmuş klirensi, diyabetik dislipideminin patofizyolojisinde önemli rol oynamaktadır (147). Genel olarak tip2 DM hastaların LDL düzeyleri normal insanlardan belirgin olarak farklı değildir. Bu hastalarda daha aterojenik olan küçük yoğun LDL miktarı artmış ve kalp açısından koruyucu olan HDL2 alt grubu azalmıştır (37). Lipoprotein (a), apoprotein (a) adlı yapışma proteini tarafından çevrelenmiş LDL globuli olup, damar duvarına bağlanarak aterosklerozu artırma eğilimindedir. Lipoprotein (a) düzeyinin yükselmesi, KAH riskini LDL yükselmesine göre 10 kat daha artırır (148). Elkeles ve ark (140) tip 2 diyabetik hastada yaptıkları bir çalışmada bazal KAKS ile herhangi bir lipid parametresi (TG, LDL, T.kolesterol, HDL) arasında anlamlı ilişki bulamamışlardır. Fakat statin kullanımı ile KAK arasında anlamlı ilişki bulmuşlar. Yine Elkeles ve arkadaşlarını (116) yaptıkları başka bir çalışmada diyabetik hastaları 4 yıl süre ile EBCT ile KAKS'leri takip etmişler. KAK progresyonu ile herhangi bir lipid profili (LDL, TG,

HDL) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulamamışlardı. Ancak statin kullanımı ile KAK progresyonu arasında pozitif ilişki bulmuşlardır. Statin kullanımı ile KAK progresyonunun daha fazla olduğu bunu da statin kullanımının önceden varolan aterosklerozun şiddeti ile ilişkilendirmişler ve statin kullananlarda KAK progresyonunun bu yüzden daha fazla olduğunu açıklamışlar. Arad ve ark (142) çalışmasında KAKS, LDL-K, TG, T.kolesterol/HDL-K ile pozitif yönde HDL-K ile negatif yönde ilişkiliydi. MESA çalışmasında (149) lipid seviyeleri bazal KAKS ile ilişkili olduğu ancak KAKS progresyonu ile ilişkili olmadığı gösterildi. Mazzone ve arkadaşlarının (143) yaptığı başka bir çalışmada KAK ile LDL-K, HDL-K ve TG arasında anlamlı ilişki yok idi. Sadece ApoB lipoproteini ile KAKS arasında anlamlı ilişki vardı. Burada lipidler ile KAK arasında anlamlı ilişki olmamasının nedeni yüksek oranda statin kullanımına bağlandı. Orakzai ve arkadaşlarının asemptomatik kişilerde yaptığı çalışmada (150) KAK prevalansı LDL-K, TG, non-HDL-K ile anlamlı olarak arttı, ancak HDL-K ile ilişkili değildi. KAK progresyonu ile sadece non-HDL-K artışı istatistiksel olarak anlamlı kalırken, TG ve LDL-K'nın KAK progresyonu ile anlamlı olarak ilişkili değildi.

Bizim çalışmamızda KAK ile LDL-K, TG ve T.kolesterol arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki varken, KAK ile HDL-K arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu. Ancak KAKS>0 olanlardaki HDL-K değeri ( $37.13 \pm 5.72$ ) KAKS=0 olanların HDL-K değerinden ( $40.08 \pm 14.04$ ) daha düşük idi. Çalışmamıza katılan hastaların %20'si lipid düşürücü tedavi alıyordu. Predict çalışma grubunun yaptığı çalışmaların birinde hastaların %45 lipid düşürücü bir diğer çalışmada ilk başta hastaların %35'i daha sonraki takiplerinde daha fazla oranlarda lipid düşürücü tedavi almışlardı (116,140). Çalışmamızda Predict çalışmalarına ters olarak daha düşük oranda (%20) lipid düşürücü tedavi almaları KAK ile TG, LDL-K ve T.kolesterol arasındaki ilişkiyi açıklayabilir. MESA çalışması (149), St. Francis Heart study (142) ve Orakzai ve ark (150)'ın yaptığı çalışmalar bizim çalışmamıza benzerdi. Fakat bu üç çalışmadaki KAK progresyonu ile lipid parametreleri arasında bir ilişki bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda ise lipid parametreleri ile KAKS bazal değeri ile ilişkili bulunmuş, ancak KAK progresyonu için hastaların uzun süren takibi yapılamadığı için KAK progresyonu ile lipid parametreleri arasındaki ilişki değerlendirilememiştir.

Metabolik faktörler ve inflamatuvar belirteçlere baktığımızda; Predict çalışma grubunun yaptığı çalışmalarda (116, 117, 140) KAKS ile HbA1c arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. Yine 71 tip2 DM hastada yapılan başka bir çalışmada (151) KAK ile HbA1c arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon yok idi. Bizim çalışmada da HbA1c ile KAK arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulamadık.

Bir çalışmada ne Hs-CRP ne de İL-6 KAK ile ilişkilidi (152). Yine Predict çalışma grubunun yaptığı çalışmalarda (116,141) KAK ile CRP arasında anlamlı korelasyon bulunamamıştır. Ayrıca 82 tip 2 DM Japon hastanın katıldığı çalışmada da (153) CRP ile KAK arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Bizim çalışmada da yukarıdaki çalışmalara benzer olarak KAK ile Hs-CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulamadık.

Mazzone ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada (143) inflamatuvar belirteçler (hs-CRP, İCAM-1, VCAM-1, fosfolipaz A2) ve metabolik faktörler (HbA1c, HOMA-IR, diyabet süresi) ile KAK arasındaki ilişkiyi incelemişler. Ne inflamatuvar belirteçler ne de metabolik faktörler ile KAK arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde ne inflamatuvar belirteçler (hs-CRP) ne de metabolik faktörler (HbA1c, CA, P, PTH, diyabet süresi) KAK ile ilişkilidi. KAK ile korele olmayan ve inflamasyonun göstergesi hs-CRP kardiyovasküler riske çok az katkıda bulunabilir. Hs-CRP aterosklerozdan ziyade KVH olaylarının oluşumunda yakın ilişkilidir. Ayrıca çalışmamızda diyabet süresi KAK ile ilişkisi yok idi. Tip2 diyabetik hastalar yıllarca asemptomatik olabilir ve diyabetin gerçek başlangıcının saptanmasındaki belirsizlik diyabet süresinin KAK üzerine etkisinin yokluğuyla ilişkili olabilir.

Vasküler kalsifikasyon ile albuminüri arasındaki ilişki mekanizması açık değildir. MAÜ vasküler permabilitede genel bir defekti ve beraberinde aterosklerotik alanları da ifade edebilir (154). MAÜ iskemik kalp hastalığında bağımsız bir risk faktörü olarak önerilmesine rağmen diyabetik nefropati ile makroanjyopati arasındaki ilişki belirsiz kalmaktadır (155). Tip2 diyabetiklerin katıldığı bir çalışmada (156) albuminüri ile KAK arasında güçlü ve pozitif ilişki bulunmuş. Elkeles ve ark (116,141)'ın yaptıkları çalışmalarda üriner albumin/kreatin oranı KAKS ve KAK progresyonu ile koreledi. Yine 97 tip 2 diyabetiklerin katıldığı başka bir çalışmada (157) KAK ile üriner albümin/kreatin oranı arasında pozitif ilişki vardı.

Çalışmamızda ise KAKS>0 olan grubun MAÜ miktarı KAKS=0 olan gruptan daha fazla olmasına rağmen hasta sayısı azlığından dolayı MAÜ ile KAKS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulamamıştır.

Çalışmamızda sigara içimi ile KAK arasında diğer çalışmalarda olduğu gibi (140,141,143,151,153,158) anlamlı korelasyon bulamadık. Ayrıca KAK ile diyabetik retinopati arasında da anlamlı ilişki yok idi.

Sonuç olarak tip 2 DM'li hastalarda KAK, metabolik sendromun komponentlerinden olan bel çevresi, sistolik hipertansiyon ve TG ile ayrıca T.kolesterol ve LDL-K ile ilişkili olduğu bulundu. Aterosklerozla ilişkili bu faktörlerin erken tedavi edilerek tip 2 diyabetik hastalarda koroner kalsifikasyonu önleyeceği ve ileride kalsifikasyon sonrası gelişebilecek koroner aterosklerozu önleyebileceği düşünülmektedir.

## SONUÇLAR

1- Koroner arter kalsifikasyonu aterosklerotik sürecin bir parçası olup KAH gelişimi için bağımsız bir belirleyicidir. ÇKBT ile Koroner arter klasiyum yükü non-invaziv olarak kısa sürede belirlenebilir.

2-Bel çevresi ile KAKS=0 ve KAKS>0 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulduk. Bel çevresi kalın olanlarda KAKS anlamlı olarak yüksek bulundu.

3-Sistolik kan basıncı ile KAKS=0 ve KAKS>0 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulduk. SKB yüksek olanlarda KAKS yüksek bulunmuştur.

4-Lipid parametrelerinden TG, T.kolesterol ve LDL-K ile KAKS=0 ve KAKS>0 grupları arasında istatistiksel olarak pozitif yönlü anlamlı ilişki bulduk.TG, T.kolesterol ve LDL-K yüksek olanlarda KAKS da yüksek idi.

5-Metabolik faktörler (CA, P, PTH, HbA1c, MAÜ, diyabet yaşı) ve inflamasyon belirteçi (Hs-CRP) ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulamadık.

6- Koroner arter kalsifikasyonu metabolik sendromun bileşenleriyle (bel çevresi, SKB, TG, Tip 2 DM) ile ilişkiliydi.

## KAYNAKLAR

1. Merz CN, Buse BJ, Tuncer D, Twillman GB: Physician attitudes and practices and patient awareness of the cardiovascular complications of diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1877-1881
2. Schurgin IS, Rich S, Mazzone T: Increased prevalence of significant coronary artery calcification in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24:335-338
3. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyrola K, Laakso M: Mortality from coronary heart disease in subject with type 2 diabetes and in nondiabetic subject with without prior myocardial infarction. *N Eng J Med* 1998; 339:229-34
4. Anand DV, Darko D, Hopkins D, Lipkin D, Corder R, Lahiri A : Determinants of progression of coronary artery calcification in type 2 diabetes. *Journal of the American College of Cardiology* 2007 Vol.50 no.23 London, United Kingdom
5. Haffner SM, Mykkanen L, Festa A, Burke JP, Stern MP: Insulin-resistant prediabetic subject have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subject: Implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. *Circulation* 2000; 101:975-80
6. Chambless L, Keil U, Dobson A, et al. Population versus clinical view of case fatality from acute coronary heart disease-results from the WHO Monica Project 1985 -1990. *Circulation* 1997; 96: 3849-3859.
7. Reaven PD, Sacks J: Coronary artery and abdominal aortic calcification are associated with cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005; (48):379-375
8. İmamoğlu Ş. Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Endokrinoloji. *Diabetes mellitus özel sayısı*. 2007;3:61-68

9. Gürlek A. Diabetes mellitus tipleri, sınıflandırılması ve tanısı. Eds: İliçin G, Ünal S, Biberöglü K, Süleymanlar G. Temel İç Hastalıkları Cilt: 2 (eki). Güneş Kitabevi Ankara 1997; 1-4.
10. Powers AÇ. Diabetes mellitus. Eds: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL. Harrison's Principles of Internal Medicine. 15'th edition (vol 2) McGraw-Hill Company USA 2001; 2109-2137
11. Shenvin RS. Diabetes Mellitus. Eds: Goldman LJ, Bennett JC. Cecil Textbook of Medicine. 21'th edition W.B. Saunder Company Philadelphia USA 2000; 1263-1285.
12. Satman I, Yılmaz MT, and TURDEP group. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). Diabetes Care 2002; 25:1551-1556
13. İmamoğlu S. Diabetes mellitus. Ed. Dolar E, İç Hastalıkları, Nobel & Güneş Tıp Kitabevi istanbul; 2005: 692-719
14. Reaven G, Strom T, Tip 2 diyabet sorular ve cevaplar, Çev. ed: Satman İ, Merit Publishing International; 2003: 17-35.
15. The DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: Comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The Lancet 1999; 354: 617-62.
16. Tüzün M, Yılmaz C, Kabalak T. Diabetes mellitus. Endokrinoloji El Kitabı, 3. baskı, İzmir Güven Kitabevi; 2004; 609-700
17. Labovitz HE. Diagnosis and classification of diabetes mellitus, In Labovitz HE, Ed. Therapy for diabetes mellitus and related disorders, American Diabetes Association Clinical Education Series, 3th edition, Virginia; 1998; 3:4-7.
18. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2004; 27 (Suppl.1).
19. Williams G, Pickup John C. Handbook of Diabetes Mellitus. Third Edition. Published by Blackwell, 2004; s:13-21
20. The Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and

- classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-1197.
21. World Health Organization. *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its complications, Report of a WHO consultation, Part I: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*, Geneva: World Health Organization, 1999
  22. Orhan Y. *Diabetes Mellitus, Endokrinoloji Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları*. Ed: Sencer E, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2001: 247-286
  23. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson J. *Diabetes Mellitus. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri 15th edisyon*. Çev. ed: Sağlıkker Y. Nobel Tıp Kitabevleri 2004; 2:2109-2138
  24. Altuntas Y. *Diabetes mellitusun tanımı, tanısı ve sınıflanması. Her yönüyle diabetes mellitus*, Ed: Yenigün M, Altuntas Y, Nobel Tıp Kitabevleri; 2001: 51-62.
  25. Yılmaz C, Yılmaz MT, İmamoğlu S. *Diabetes mellitus 2000*, Mayıs 2000 İstanbul: 17-27.
  26. İmamoğlu S, Yılmaz MT, Yılmaz C. *Diabetes mellitus 2000*, Mayıs 2000 İstanbul: 37-47.
  27. *Diagnosis and clasification DM. Diabetes Care* 2006; 29 :1
  28. Williams G, Pickup John C. *Handbook of Diabetes Mellitus. Third Edition. Published by Blackwell, 2004;s:40-70*
  29. Nijpels G. *Determinants for the progression from impaired glucose tolerance to NIDDM. Eur J Clin Invest* 1998; Supplement 2: 8-13.
  30. Reaven G, Strom T. *Tip 2 diabet sorular ve cevaplar. Çeviri: Satman İ. Merit Pupliching International istanbul* 2003; 54.
  31. Simonson DC, Rosetti L, Giaccari A. *Glucose toxicity. Eds: Alberti KG, De Fronzo RA, Keen H, Zimmet P. International Textbook of Diabetes Mellitus. John Wiley & Sons, Chichester* 1992; 23(1): 635-667.
  32. Goldstein JB, Müller-Wieland D. *Tip 2 diyabet. (Çev. ed: Akman C), A. Martin Dunitz London and New York, I. baskı, 2004*



33. Yılmaz C, Saygılı F, Özgen Ağ, Bayraktar F. Diabet ve hipoglisemi. Vakalarla diabet. Servier Araştırma Grubu 2001;2. baskı
34. Dinçaç N. Diabette hiperglisemik ve hipoglisemik komalar. Türk Diyabet Yıllığı 2002-2003. Türk Diyabet Cemiyeti ve Türkiye Diyabet Vakfı. 2003;77-88
35. Yenigün M, Altuntas Y. Her Yönüyle diabetes mellitus 2001; 311 -314.
36. Stratton MI, Adler IA, Neil WA, Mattheus ND, Manley ES, Cull AÇ on behalf of the UK Prospective Diabete Group Study. Association of glycemia macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS). BMJ 2000; 321: 405-412.
37. Willa AH, Moore L, Bryer-Ash M. Contemporary diagnosis of and management of type 2 diabetes. (Çev. Ed: Karpuz H, Handbooks in Health Care Co, Avrupa Tıp Kitapçılık, 2004.
38. Klin R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. Diabetes Care 1995; 18: 258-268.
39. Vegt F, Decker JM, Ruhe HG, Sehovver CDA, Jippels G, Bouter L. Hyperglycemia is accosiated with all cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: The Hoorn Study. Diabetologia 1999; 42: 926-931.
40. Haffner JS, Cossels H. Hyperglycemia as a cardiovascular risk factor. The American Journal of Medicine 2003; 115: 56.
41. Garber JA. Attenuating cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. Kansas City 2000; 62: 263.
42. Maheux P. Diyabetik hastalarda glisemi, kan basıncı ve lipidlerin kontrolü için hedeflere ulaşmadaki gerçekler. Diabetographia tıp dergisi 2002; 2: 5-7.
43. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis epidemiology, pathology and management. JAMA 2002; 287: 2570-2581
44. Yenigün M. Kardiyovasküler Diabet. Her yönüyle diabetes mellitus. Nobel Tıp Kitabevleri 2001; 639-697.

45. Miettinen H, Lehto S, Salomaa VV. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. *Diabetes Care* 1998; 21: 69-75.
46. Pajunen P, Koukkunen H, Ketonen M, Jerkkola T, Immonen-Raiha P, Karja-Koskenkari P, Kuulasmaa K, Palomäki P, Mustonen J. Myocardial infarction in diabetic and non-diabetic persons with and without prior myocardial infarction. *Diabetologia* 2005;48: 2519–2524
47. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977-986
48. UKPDS EUK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type II diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13
49. European guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice(constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *European J of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* December 2003;Vol.10(sup11):1-78
50. Türk Kardiyoloji Derneği. Koroner kalp hastalığı korunma ve tedavi kılavuzu 2002
51. Yalçın R, Cemri M, Boyacı B, Timurkaynak T, Akata D, Ünlü M. Koroner arter hastalığı 1. *Gazi Tıp Dergisi*. 2006;17(1):1-33
52. Lam JYT: Ateroskleroz: The Merck Manual, Tanı/Tedavi El Kitabı. Onyedinci baskı. Beers MH, Berkow R. Nobel Tıp Kitabevleri, Türkiye 2002; 1654-1658
53. Kumar V, Cotran S R, Robbins Basic Pathology Türkçesi, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. Temmuz 2000.Sayfa 283-289
54. Kültürsay H. Koroner kalp hastağı primer ve sekonder korunma. Argos İletişim Hizmetleri AŞ. 2001. sayfa 101-109

55. İliçin G, Biberöğlu K, Süleymanlar İ. İç Hastalıkları. 2. baskı, Ankara Güneş Kitabevi 2003. Sayfa, 449-474
56. Framingham Heart Study. <http://www.nhlbi.nih.gov/about/framingham>, National Heart, Lung, and Blood institute,update:Dec.2002
57. Standarts of Medical Care in Diabetes. American Diabetes Association(ADA). Diabetes Care, Jan 2004;vol 27 (1): 15-35
58. Tokgözoğlu L. Ateroskleroz patogenezi. Hiperlipidemi ve ateroskleroz dergisi. Tokgözoğlu L (ed). Argos İletişim Hizmetleri, İstanbul 2002:22-27
59. Öngen Z: Aterosklerozun patogenezi. Koroner kalp hastalığı. Primer ve sekonder korunma.(Editör) Kültürsay H. Argos iletişim hizmetleri. İstanbul. 2001:31-66
60. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines for the management of arterial hypertension 2003. Journal of Hypertension. 2003;21: 1011-1053
61. Fletcher GF, Blair SN, Blumenthal J, Caspersen C, Chaitman B, Epstein S, Falls H,Froelicher ESS, Froelicher VF, Pina IL. Statement on Exercise. Benefits and recommendations for physical activity programs for all americans. Circulation. 1992; 86(1): 340-344.
62. Lopes-Virella MF, Klein RL, Lyons TJ, Stevenson HC, Witztum JL. Glycosylation of low-density lipoprotein enhances cholesteryl ester synthesis in human monocyte derived macrophages. Diabetes. 1998; 37: 550-557
63. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L, Pedrinelli R, Brandi L, Bevilacqua S. Insulin resistance in essential hypertension. N Engl J Med. 1987; 317: 350-357
64. Scheidegger KJ, James RW, Delafontaine P. Differential effects of low density lipoproteins on insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and IGF-1 receptor expression in vascular smooth muscle cells. J Biol Chem. 2000; 275(35): 26864-26869

65. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med.* 1989; 320(14): 915-924
66. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, Evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-3421
67. Abalı G, Tokgözoğlu L. Koroner arter hastalığının yeni risk faktörleri. *Türk kardioloji seminerleri; kardiyovasküler korunma.* Şubat 2003; 3(1):1-4
68. Domaniç N. Koroner kalp hastalığından korunmada statinler. *Türk kardioloji seminerleri dergisi; kardiyovasküler korunma.* Şubat 2003; cilt 3, sayı 1: 61-73
69. Williams G, Pickup John C. *Handbook of Diabetes Mellitus.* Third Edition. Published by Blackwell, 2004; s:185-195
70. Jarvisalo M, Putto-Laurila A, Jartti L, Lehtimaki T, Solakivi T, Rönnemaa T, Raitakari OT. Carotid artery intima media thickness in children with type 1 diabetes. *Diabetes* 2002; 51:493-498
71. R.Todd Hurst, Richard W. Lee. Increased incidence of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus: Mechanisms and management. *An Intern Med* 2003;139:824-34.
72. Candido R, Srivasta P, Cooper ME, Burrell LM. Diabetes mellitus: A cardiovascular disease. *Curr Opin Investig Drugs* 2003; 4:1088-94
73. Fruchart JC, Nierman MC, Stroes ES, Kastelein JJ, Duriez P. New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment. *Circulation* 2004; 109{23 Suppl 1):15-9.
74. Candido R, Zanetti M. Current perspective. Diabetic vascular disease: from endothelial dysfunction to atherosclerosis. *Ital Heart J* 2005; 6:703-20
75. Merritt C, Foody JM. Lipid dışı kardiyovasküler risk faktörleri, in: Griffin BP, Topol EJ, eds. *Kardiyovasküler kalp hastalıkları.* 1. baskı. Cleveland; 2007. s.543-6.

76. Oşar Siva Z. Diyabet ve ateroskleroz. in İmamoğlu Ş ed. Diabetes Mellitus 2006. İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık; 2006;p.427-31.
77. Woodman RJ, Chew GT, Watts GF. Mechanisms, Significance and treatment of vascular dysfunction in type 2 diabetes mellitus: Focus on lipid-regulating therapy. *Drugs*. 2005;65:31-74
78. Caballero AE. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease. *Obesity Research*.2003;11:1278-89.
79. Austin MA, Breslow JT, Hernekens CH, Buring JE, Willett WC, Kraus BM. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1988; 260:1917-21.
80. Natarajan R, Nadler JL. Lipid inflammatory mediators in diabetic vascular disease. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol* 2004; 24:1542-8.
81. Sobel BE, Woodcock Mitchell J, Schenider DJ, HoltRE. Marutsuka K. Increased plasminogen activator inhibitor type 1 in coronary artery atherectomy specimens from type 2 diabetes compared with nondiabetic patients a potential factor predisposing to thrombosis and its persistence. *Circulation* 1998; 97:2213-21
82. Steinberg D. Diabetes and atherosclerosis. in Porte DJ, Shenvin RS eds. *Ellenberg&Rifkin's Diabetes Mellitus 5th ed* 1997. Stanford, Connecticut. Appleton&Lange.1997; p. 193-206.
83. Vlassara H. Recent progress in advanced glycation end products and diabetic complication. *Diabetes*. 1997; 46(Suppl2):19-25.
84. Stenvens MJ, Raffel DM, Allman KC, et al. Cardiac sympathetic dysinnervation in diabetes: Implications for enhanced cardiovascular risk. *Circulation*.1998; 98:961-8.
85. Venkatapuram S, Shannon RP. Managing atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Am J Ther* 2006;13:64-71
86. Low Wang CC, Goalstone MI, Draznin B. Molecular mechanism of insulin resistance the impact cardiovascular biology. *Diabetes* 2004; 53:2735-40.

87. Bloomgarden ZT. Inflammation and insulin resistance. *Diabetes Care* 2003; 26:1619-23
88. Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev.* 2003; 24:278-301.
89. Dandona P, Aliada A, Bandyopadyay A. Inflammation: The link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trend Immunol* 2004; 25:4-7.
90. Eschwege E. The dysmetabolic syndrome, insulin resistance and Increased cardiovascular morbidity and mortality in type 2 diabetes: Etiological factors in the development of CV complications, *Diabetes Metab* 2003; 29(4Pt2):6S 19-27
91. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Bandyopadhyay A. The potential influence of inflammation and insulin resistance on the pathogenesis and treatment of atherosclerosis-related complications in type 2 diabetes. *The J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2422-9.
92. Sjöholm A, Nystrom T. Inflammation and the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2006;22:4-10.
93. Gedik VT. Türkiye Klinikleri Endokrinoloji. *Diabetes mellitus komplikasyonları* 2008; 1:29-33
94. Schoen FJ, Levy RJ: Founder's Award, 25th Annual Meeting of the Society for Biomaterials, perspectives. Providence, RI, April 28-May 2, 1999. Tissue heart valves: Current challenges and future research perspectives. *J Biomed Mater Res* 1999; 47: 439-65
95. Rebecca C. Johnson, Jane A. Leopold and Joseph Loscalzo. Vascular calcification: Pathobiological mechanisms and clinical implications. *Circulation Research* 2006; 99:1044-1059
96. Sangiorgi G, Rumberger JA, Severson A, Edwards WD, Gregoire J, Fitzpatrick LA, Schwartz RS: Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: A histologic study of 723 coronary artery segments using nondecalcifying methodology. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 126-133.

97. Puentes G, Detrano R, Tang W, Wong N, French W, Narahara K, Brundage B, Baksheshi H: Estimation of coronary calcium mass using electron beam computed tomography: A promising approach for predicting coronary events. *Circulation* 1995; 92:1313
98. Fitzgerald PJ, Ports TA, Yock PG: Contribution of localized calcium deposits to dissection after angioplasty: An observational study using intravascular ultrasound. *Circulation* 1992; 86: 64-70.
99. Guerin AP, London GM, Marchais S J, Metivier F: Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:1014-1021
100. Lehto S, Niskanen L, Suhonen L, Ronnema T, Laakso M: Medial artery calcification. A neglected harbinger of cardiovascular complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 978-983.
101. Speer MY, Giachelli CM: Regulation of cardiovascular calcification. *Cardiovasc Pathol* 2004;13: 63-70.
102. Giachelli CM, Bae N, Almeida M, Denhardt DT, Alpers CE, Schwartz SM: Osteopontin is elevated during neointima formation in rat arteries and is a novel component of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1993; 92: 1686-1696.
103. Levy RJ, Schoen FJ, Levy JT, Nelson AÇ, Howard SL, Oshry LJ: Biologic determinants of dystrophic calcification and osteocalcin deposition in glutaraldehyde- preserved porcine aortic valve leaflets implanted subcutaneously in rats. *Am J Pathol* 1983; 113:143-155.
104. Bostrom K, Watson KE, Horn S, Wortham C, Herman IM, Demer LL: Bone morphogenic protein expression in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1993; 91: 1800-1809
105. Mohler ER 3rd, Gannon F, Reynolds C, Zimmerman R, Keane MG, Kaplan FS: Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation* 2001; 103:1522-1528

106. Jono S, McKee MD, Murry CE, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, Morii H, Giachelli CM: Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2000; 87: E10-E17.
107. Parhami F, Basseri B, Hwang J, Tintut Y, Demer LL: High-density lipoprotein regulates calcification of vascular cells. *Circ Res* 2002; 91: 570-576
108. Giachelli MC. Vascular calcification mechanisms, "Figure 1. Schematic illustrating four, non-mutually exclusive theories for vascular calcification". *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2959-2964,
109. Price PA, Faus SA, Williamson MK: Bisphosphonates alendronate and ibandronate inhibit artery calcification at doses comparable to those that inhibit bone resorption. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 817-824
110. Price PA, June HH, Buckley JR, Williamson MK: Osteoprotegerin inhibits artery calcification induced by warfarin and by vitamin D. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:1610-1616.
111. Proudfoot D, Skepper JN, Hegyi L, Bennett MR, Shanahan CM, Weissberg PL: Apoptosis regulates human vascular calcification in vitro: Evidence for initiation of vascular calcification by apoptotic bodies. *Circ Res* 2000; 87:1055-1062.
112. Schoen FJ, Tsao JW, Levy RJ: Calcification of bovine pericardium used in cardiac valve bioprostheses. *Am J Pathol* 1986;123:134-145
113. Horiguchi J, Yamamoto H, Akiyama Y, et al. Coronary artery calcium scoring using 16-MDCT and a retrospective ECG-gating reconstruction algorithm. *AJR* 2004; 183:103-108
114. Wexler L, Brundage B, Crouse J, et al. Coronary calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications. A statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1996; 94:1175-1192.
115. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, et al. Morphological predictors of arterial remodeling. *Circulation* 2002; 105:297-303.



116. Elkeles RS, Godsland IF, Rubens MB, Feher M, Nugara F, Flather M. The progress of coronary heart disease in Type 2 diabetes as measured by coronary calcium score from electron beam computed tomography (EBCT): The PREDICT study. Elsevier Atherosclerosis 2008; 197: 777–783
117. Elkeles RS, Godsland IF, Feher MD, Rubens DM, Roughton M, Nugara F, Humphries SE, Richmond W, Flather M. For the PREDICT Study Group. Coronary calcium measurement improves prediction of cardiovascular events in asymptomatic patients with type 2 diabetes: the PREDICT study. European Heart Journal 2008; 29: 2244–2251
118. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, Liu K, Shea S, Szklo M, Bluemke DA, O’Leary DH, Tracy R, Watson K, Wong ND, Kronmal RA. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. N Engl J Med 2008; 358:1336–1345.
119. Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, et al. Coronary artery calcium area by electron-beam tomography and coronary atherosclerotic plaque area: A histopathologic correlative study. Circulation 1995; 92:2157-2162.
120. Akata D. Koroner kalsiyum skora ve koroner arter hastalığı riskini belirlemedeki rolü. Türk tanisal ve girişimsel radyoloji dergisi. Antalya 2005; 239-241.
121. Schmermund A, Mohlenkamp S, Erbel R. The latest on the calcium story. Am J Cardiol 2002; 21:90 (10C):12L-14L
122. Erdoğan N, Altın L, Altunhan Ş. Elektron tomografi ile saptanan koroner arter kalsifikasyonunun yaş ve cinsiyet ile ilişkisi. Türk tanisal ve girişimsel radyoloji dergisi 2003; 9:466-470.
123. Herzog C, Britten M, Balzer J, et al. Multidetector-row cardiac CT: diagnostic value of calcium scoring and CT coronary angiography in patients with symptomatic, but atypical, chest pain. Eur Radiol 2004; 14:169-177.

124. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:827-832.
125. Janowitz WR, Agatston AS, Kaplan G, et al. Differences in prevalence and extent of coronary calcium detected by ultrafast computed tomography in asymptomatic men and women. *Am J CardioJ* 1993; 72:247-254
126. Arad Y, Goodman JK, Roth M, Newstein D, Guerci DA. Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: The St. Francis Heart Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46:158-165
127. Saito I, Folsom AR, Brancati FL, Duncan BB, Chambless LE, McGovern PG: Nontraditional risk factors for coronary heart disease incidence among persons with diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Ann Intern Med* 2000; 133:81-91
128. Mazzone T: Strategies in ongoing clinical trials to reduce cardiovascular disease in patients with diabetes mellitus and insulin resistance. *Am JCardiol* 93 (Suppl.): 2004; 93:27-31
129. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, Mitch W, Smith SC, Sowers JR: Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100:1134-1146
130. Hoff JA, Quinn L, Sevrukov A, Lipton RB, Daviglius M, Garside DB, Ajmere NK, Gandhi S, Kondos GT: The prevalence of coronary artery calcium among diabetic individuals without known coronary artery disease. *J AmColl Cardiol* 2003; 41:1008-1012.
131. Raggi P, Shaw JL, Berman SD, MD, Callister TQ. Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. *Journal of the American College of Cardiology.* 2004; 43:1663-9
132. Khaleeli E, Peters SR, Bobrowsky K, Oudiz RJ, Ko JY, Budoff MJ. Diabetes and the associated incidence of subclinical atherosclerosis

- and coronary artery disease: implications for management. *Am Heart J* 2001; 141:637–44.
133. Mielke CH, Shields JP, Broemeling LD. Coronary artery calcium, coronary artery disease, and diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 53:55–61.
  134. Schoepf J, Christoph R, Becker A, et al. CT of coronary artery disease. *Radiology* 2004; 232:18-37.
  135. Rumberger JA, Brundage BB, Rader DJ, et al. Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: A review and guidelines for use in asymptomatic persons. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 243-252.
  136. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:827-832.
  137. Yoshida M, Takamatsu J, Yoshida S, et al. Scores of coronary calcification determined by electron beam computed tomography are closely related to the extent of diabetes specific complications. *Horm Metab Res* 1999;31:558-563
  138. Schurgin S, Rich S, Mazzone T: Increased prevalence of significant coronary artery calcification in patients with diabetes. *DiabetesCare*. 2001; 24:335–338
  139. Cerqueira MD. EBCT: Identifying the “Vulnerable Patient” CME. 51 st Scientific Session of the American Collage of Cardiology Atlanta, Georgeia.2002; 3: 17-20
  140. Elkeles RS, Feher MD, Flather MD, Godsland IF, Nugara F, Richmond W, Rubens MB, Wang D. For the PREDICT Study Group: The association of coronary calcium score and conventional cardiovascular risk factors in Type 2 diabetic subjects asymptomatic for coronary heart disease (The PREDICT Study). *Diabet. Med*. 2004; 21:1129-1134
  141. Godsland IF, Elkeles RS, Feher MD, Nugara F, Rubens MB, Richmond W, Khan M, Donovan J, Anyaoku V, Flather MD. For the

- PREDICT Study Group: Coronary calcification, homocysteine, C-reactive protein and the metabolic syndrome in Type 2 diabetes: The Prospective Evaluation of Diabetic Ischaemic Heart Disease by Coronary Tomography (PREDICT) Study. *Diabet. Med.* 2006; 23: 1192–1200
142. Arad Y, Newstein D, Cadet F, Roth M, Guerci AD: Association of multiple risk factors and insulin resistance with increased prevalence of asymptomatic coronary artery disease by an electron beam computed tomographic study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:2051–2058.
  143. Mazzone T, Meyer PM, Kondos GT, Davidson MH, Feinstein SB, D'Agostino RB, Perez A, Haffner SM. Relationship of traditional and nontraditional cardiovascular risk factors to coronary artery calcium in type 2 diabetes. *Diabetes*.2007; 56:849–855
  144. Kozan Ö, Savaş İZ. Hangisi daha önemli? Diastolik hipertansiyon, sistolik hipertansiyon. *Kardiyoloji ve aktüalite dergisi* 2003; (1)2: 6-11.
  145. American Diabetes Association. Diyabetli olan yetişkinlerde hipertansiyon tedavisi. *Diabetes Care* 2002; 25: 71-73.
  146. Musunuru K, Nasir K, Pandey S, Campbell CC, Carvalho JAM, Meneghello R, Budoff MJ, Blumenthal RS, Santos RD. A synergistic relationship of elevated low-density lipoprotein cholesterol levels and systolic blood pressure with coronary artery calcification. *Atherosclerosis* 200 (2008) ;368–373
  147. Krauss MR. Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1496-1505.
  148. Betteridge D J, Morell M J. Lipid ve lipoprotein metabolizm. The basics, clinical guide to lipids and coronary heart disease. Chapman and Hall Medical, First edition. 1998: 3-20.
  149. Kronmal RA, McClelland RL, Detrano R, et al. Risk factors for progression of coronary calcification in asymptomatic subjects:

- Results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA).  
*Circulation* 2007;115:2722–30.
150. Orakzai SH, Nasir K, Blaha M, Blumenthal RS, Raggi P. Non-HDL cholesterol is strongly associated with coronary artery calcification in asymptomatic individuals. [www.elsevier/locate/atherosclerosis](http://www.elsevier/locate/atherosclerosis)
  151. Wolfe ML, Iqbal N, Geftter W, Mohler III ER, Rader DJ, Reilly MP. Coronary artery calcification at electron beam computed tomography is increased in asymptomatic type 2 diabetics independent of traditional risk factors. *J Cardiovasc Risk*. 2002; 9: 369–376
  152. Anand DV, Lahiri A, Lim E, Hopkins D, Corder R. The relationship between plasma osteoprotegerin levels and coronary artery calcification in uncomplicated type 2 diabetic subjects. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1850–7.
  153. Takebe N, Toshihiro M, Yamashina M, Ishii M, Fujiwara F, Kajiwara T, Taneichi H, Miura M, Ishida W, Takahashi K, Kaneko Y. Blood glucose fluctuation is an independent risk factor of coronary calcification in Japanese patients with type 2 diabetes. American Diabetes Association 67th Scientific Sessions McCormick Place Chicago, IL June 23, 2007
  154. Colhoun HM, Rubens MB, Underwood SR, Fuller JH. The effect of type 1 diabetes mellitus on the gender difference in coronary artery calcification. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 160–167
  155. Yamagami K, Hosoi M, Yamamoto T, Fukumoto M, Yamakita T, Miyamoto M, Yoshioka K, Ishii T, Sato T, Tanaka S, Fujii S. Coronary arterial calcification is associated with albuminuria in type 2 diabetic patient. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. July 2005;7(4): 390-396
  156. Freedman BI, Langefeld CD, Lohman KK, Bowden DW, Carr JJ, Rich SS, Wagenknecht LE. Relationship between albuminuria and cardiovascular disease in type 2 diabetes: *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2156–2161

157. Wagenknecht LE, Bowden DW, Carr JJ, Langefeld CD, Freedman BI, Rich SS. Familial aggregation of coronary artery calcium in families with Type 2 diabetes. *Diabetes* 2001; 50: 861–866.
158. Meigs JB, Larson MG, D’Agostino RB, Levy D, Clouse ME, Nathan DM, Wilson PWF, O’Donnell CJ. Coronary artery calcification in Type 2 diabetes and insulin resistance The Framingham Offspring Study. *Diabetes Care* 2002; 25:1313–1319