



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

**TIP 2 DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA
ÜRİNER ALBUMİN ATILIMI İLE
PERİFERİK ARTER HASTALIĞI ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN ANKLE BRAKİAL İNDEKS ÖLÇÜMÜ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Fatma SAKINCI

UZMANLIK TEZİ

**TOKAT
2010**



T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIP 2 DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA
ÜRİNER ALBUMİN ATILIMI İLE
PERİFERİK ARTER HASTALIĞI ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN ANKLE BRAKİAL İNDEKS ÖLÇÜMÜ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Fatma SAKINCI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Türker TAŞLIYURT

TOKAT
2010

TEŞEKKÜR

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesindeki İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince:

Bilgi ve klinik tecrübeleriyle olduğu kadar kişiliği ile bizlere ışık tutan, desteğini her zaman yanımda hissettiğimiz İç Hastalıkları Anabilimdalı başkanımız Doç. Dr. Abdülkerim YILMAZ ve tez danışmanım Yrd. Doç. Dr.Türker TAŞLIYURT'a,

Tez çalışmamda her türlü desteği veren bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşan çok değerli hocalarım Yrd. Doç. Dr. Berna MURAT YELKEN ve Yrd. Doç. Dr.Faruk KUTLUTÜRK'e, yetişmemde emeği geçen değerli hocam İDRİS ŞAHİN'e,

Bilgi ve görüşlerinden faydalandığım sevgili hocam Yrd. Doç. Dr. Handan İNÖNÜ'ye,

Çalışmanın istatistiksel analizi sırasında yardımlarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Ünal ERKORKMAZ' a,

Rotasyonlarım sırasında bilgilerinden yararlandığım ve yetişmemde emeği olan, Göğüs Hastalıkları, Enfeksiyon Hastalıkları ve Kardiyoloji Kliniklerinin değerli hocalarına,

Tez çalışmamda emeği geçen sevgili kardeşim Yrd. Doç. Dr. Mehmet SAKINCI ve arkadaşlarım Dr. İsmail Cem YILDIR, Dr. Zehra KUZU, Dr. Süheyla UZUN KAYA, Dr.Abdülkadir Geylani ŞAHAN, diğer asistan arkadaşlarım ve her zaman sevgiyle yanımda hissettiğim Sayın Nuran TUNCER ve Özlem TÜRKMEN'e

Beni hayatımın her anında destekleyen sevgili aileme en içten teşekkürlerimle...

Dr. Fatma SAKINCI

ÖZET

Diabetes Mellitus (DM) en sık rastlanılan endokrin hastalıktır. Diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından olan diyabetik nefropati, idrarla atılan protein miktarında artış ile ilişkilidir. Proteinürideki artış sadece nefropatinin gelişeceğinin habercisi olmakla kalmayıp aynı zamanda diyabetik hastaların kardiyovasküler hastalık risklerini de güçlü bir biçimde ortaya koyar. Tip 2 DM'li hastalarda üriner albumin atılımı ile erken kardiyovasküler hasar arasındaki ilişki yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir. DM'nin komplikasyonlarından olan periferik arter hastalığı (PAH) ile üriner albumin atılımı arasındaki ilişkiyi gösteren sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Biz bu çalışmamızda PAH tanısında "ankle brachial indeks" (ABI) ölçümünü kullanarak üriner albumin atılımı ile olan ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmaya en az 1 yıllık tip 2 DM öyküsü olan, 35 yaş üzerinde 101 hasta (48 kadın, 53 erkek) dahil edildi. İlave PAH, orta-ciddi konjestif kalp yetmezliği, diyabetik ketoasidoz, akut hastalık, ateş, üriner enfeksiyon, malign hastalık, kronik karaciğer parankim hastalığı, kronik böbrek yetmezliği olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan hastaların spot idrar tetkikinde albumin/kreatinin oranı (ACR) not edilerek proteinüri miktarları hesaplandı ve ABI değerleri ölçüldü. Hastalar ABI değerlerine göre iki gruba ayrıldı. $ABI > 0.9$ olanlar PAH açısından negatif, $ABI \leq 0.9$ olanlar PAH açısından pozitif kabul edildi. Yüzbir hastanın % 75'i normoalbuminürik ($ACR < 30 \mu\text{g}/\text{mg}$), % 22'si mikroalbuminürik ($ACR: 30.0-299.9 \mu\text{g}/\text{mg}$) ve % 3'ü de makroalbuminürik ($ACR \geq 300.0 \mu\text{g}/\text{mg}$). Mikroalbuminürik ve makroalbuminürik hastalar, "albuminürik hastalar" adı altında toplandı. Normoalbuminürik hastaların %8 'inde, albuminürik hastaların ise %40 'ında $ABI \leq 0.9$ idi ve PAH pozitif kabul edildi aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Anahtar Kelimeler: Üriner albumin/kreatinin oranı, Ankle brachial indeks, periferik arter hastalığı

ABSTRACT

Diabetes mellitus is the commonest endocrinologic disease. Diabetic nephropathy which is among the microvascular complications of diabetes is characterized by rising amounts of the protein excreted in the urine. Increase in the proteinuria not only indicates the developing nephropathy but also predicts the cardiovascular disease risks of diabetic patients strongly. The relation between urinary albumin excretion and early cardiovascular damage in type 2 DM patients is demonstrated in a large number of studies but there are limited studies revealing the relation between urinary albumin excretion and peripheral arterial disease (PAD) which is also a complication of DM. In this study, we aimed to show the relationship between urinary albumin excretion and PAD of which we have used the ankle brachial index (ABI) measurement for diagnosis.

Onehundred and one patients (48 female, 53 male) who have a past medical history of type 2 DM at least for one year and over the age of 35 were included in the study. Patients suffering coincidental peripheral arterial disease, moderate to severe congestive heart failure, diabetic ketoacidosis, acute disease of any type, fever, urinary infection, malignant disease, chronic hepatic parenchymal disease or chronic renal failure were excluded from the study. The albumin/creatinin ratio (ACR) in the spot urine was noted and quantity of proteinuria was calculated and ABI values were measured for all the patients included in the study. Patients were divided into 2 groups according to ABI values. Patients having ABI value >0.9 were accepted as negative, ≤ 0.9 were accepted as positive regarding PAD. Of the 101 patients, 75,2% were normoalbuminuric (ACR: $<30\mu\text{g}/\text{mg}$), 21,8% were microalbuminuric (ACR: $30.0\text{-}299.9\mu\text{g}/\text{mg}$), 3% were makroalbuminuric (ACR $\geq 300.0\mu\text{g}/\text{mg}$). Microalbuminuric and macroalbuminuric patients were combined under the group named albuminuric patients. ABI values were less than 0.9 in 7.9% of normoalbuminuric and 40% of albuminuric patients. These patients were accepted as PAD positive and this percentage difference was statistically significant.

Key Words: Urinary albumin/creatinin ratio, Ankle brachial index, Peripheral arterial disease

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
<u>TEŞEKKÜR.....</u>	<u>4</u>
<u>ÖZET.....</u>	<u>5</u>
<u>KISALTMALAR.....</u>	<u>9</u>
<u>TABLolar.....</u>	<u>12</u>
<u>ŞEKİLLER.....</u>	<u>13</u>
<u>1-GİRİŞ VE AMAÇ.....</u>	<u>14</u>
<u>2.GENEL BİLGİLER.....</u>	<u>16</u>
<u>2.1.DİABETES MELLİTUS.....</u>	<u>16</u>
<u>2.1.1. Tarihçe.....</u>	<u>16</u>
<u>2.1.2. Tanım.....</u>	<u>17</u>
<u>2.1.3.Epidemiyoloji.....</u>	<u>17</u>
<u>2.1.4. Tanı.....</u>	<u>18</u>
<u>2.1.5.Sınıflama.....</u>	<u>22</u>
<u>2.1.6.Tip 2 Diabetes Mellitus.....</u>	<u>25</u>
<u>2.1.7. Komplikasyonlar.....</u>	<u>32</u>
<u>2.2.2.Risk Faktörleri.....</u>	<u>40</u>
<u>2.2.3.Patogenez.....</u>	<u>41</u>
<u>2.2.5.Klinik tanı ve mikroalbuminüri.....</u>	<u>45</u>
<u>2.3. DİABETTE PERİFERİK ARTER HASTALIĞI.....</u>	<u>50</u>
<u>2.3.1.Risk Faktörleri ve Korunma.....</u>	<u>51</u>
<u>2.3.2. Semptom ve Bulgular.....</u>	<u>53</u>
<u>2.3.3.Tanı:.....</u>	<u>55</u>
<u>2.3.4. ABI (Ankle Brachial Index).....</u>	<u>55</u>

<u>2.3.5.Tedavi.....</u>	<u>57</u>
<u>3-GEREC VE YÖNTEM.....</u>	<u>59</u>
3.1.Olguların Seçimi.....	59
3.2.Çalışmadan Dışlanma Kriterleri.....	59
3.3. Hasta Değerlendirmesi.....	59
3.4.Biyokimyasal parametreler.....	60
3.5.Kan basıncı ölçümü.....	61
3.6.Vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplaması.....	61
3.7.Bel kalça oranı (BKO) hesaplaması.....	61
3.8.Kreatinin klirensi hesaplaması.....	61
3.9.Albuminuri değerinin hesaplanması.....	62
3.10.Ankle-Brachial İndeks (ABI) ölçümü.....	62
3.11.İstatistiksel Analiz.....	62
<u>5-TARTIŞMA.....</u>	<u>70</u>
<u>6-KAYNAKLAR.....</u>	<u>75</u>
<u>Wattanakit K, Folsom AR, Criqui MH ve ark. Albuminuria and peripheral arterial disease: results from the multi ethnic study of atherosclerosis (MESA). Atherosclerosis 2008;201(1):212-216.....</u>	<u>86</u>

KISALTMALAR

ABİ : Ankle brachial index

ACEİ	: Angiotensin converting enzyme inhibitor (Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü)
ADA	: American Diabetes Association (Amerikan Diyabet Birliği)
APG	: Açlık plazma glikozu
ARB	: Angiotensin receptor blocker (anjiyotensin reseptör blokeri)
DCCT	: Diabetes Control and Complication Trial
DKA	: Diyabetik Ketoasidoz
DM	: Diabetes Mellitus
DN	: Diyabetik Nefropati
EASD	: European Association of diabetes study (Avrupa Diyabet Çalışma Birliği)
GBM	: Glomerüler Bazal Membran
GDM	: Gestasyonel Diabetes Mellitus
GFR	: Glomerular filtration rate (Glomerüler filtrasyon hızı)
GIP	: Gastrik inhibitör polipeptid
GLP-1	: Glukagon like peptid 1
HbA1c: A1C	: Hemoglobin A1c
HT	: Hipertansiyon
IDF	: International Diabetes Federation (Uluslararası Diyabet Fedarasyonu)
IDNT	: Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial
IFCC	: International Federation of Clinical Chemistry (Uluslararası Klinik Kimyacılar Fedarasyonu)
IFG	: Impaired fasting glucose (Bozulmuş açlık glukozu)
IGT	: Impaired glucose tolerance (Bozulmuş glukoz toleransı)
IRMA	: The Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study
İAAH	: İdrarda albumin atılım hızı
KB	: Kan Basıncı
KH	: Karbonhidrat
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
MVK	: Makrovasküler Komplikasyon,
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
PAH	: Periferik Arter Hastalığı

PG	: Plazma Glukozu
RENAAL	: Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
SVH	: Serebrovasküler Hastalık
TURDEP-II	: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II
UKPDS	: United Kingdom Prospective Diabetes Study
ÜAE	: Üriner Albumin Eksresyonu
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

TABLÖLAR

Sayfa

Tablo 1. Diabetes mellitus ve glikoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri.....	19
Tablo 2. Diabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflandırılması.....	22
Tablo 3. Diyabetin Komplikasyonları.....	32
Tablo 4. Diyabetik nefropati için risk faktörleri	40
Tablo 5. Albumin ekskresyonunun tanımları.....	47
Tablo 6. DM'lu Hastalarda PAH'ın Özellikleri.....	53
Tablo 7. Çalışma hastalarının laboratuvar bulguları.....	65
Tablo 8. Grupların laboratuvar verileri açısından karşılaştırılması	66
Tablo 9. ABI değerinin nonparametrik değişkenlerle korelasyonu.....	68
Tablo 10. ABI değerinin diğer değişkenlerle korelasyonu.....	69

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 1. Diyabetik nefropati gelişmesine katkıda bulunan metabolik ve hemodinamik faktörler. (A-II; anjiyotensin II, PKC-βII; protein kinaz C, VEGF; vaskuler endotelyal büyüme faktörü.).....	41
Şekil 2. Mikroalbuminuri saptanan hastanın rutin izlemi.....	46
Şekil 3. ABI Ölçümü	56
Şekil 4.ABI ve albuminüri arasındaki ilişki.....	67

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM) en sık rastlanılan endokrin hastalıktır. Günümüzde birçok gelişmiş ve gelişmekte olan ülkede, epidemik hastalık olarak kabul edilmekte ve çoğu gelişmiş ülkenin ilk beş ölüm nedeni arasında yer almaktadır. DM'nin akut ve kronik komplikasyonları vardır. Mevcut tedavi seçenekleriyle insülin ihtiyacını gidermek, akut komplikasyonları minimuma indirmek ve ömrü uzatmak mümkün olsa da kronik komplikasyonların gelişimi kaçınılmazdır (1) .

Diyabetin kronik komplikasyonları makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar olmak üzere iki tiptir. DM çoğunlukla vasküler komplikasyonları nedeniyle mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden biridir. Çevresel ve kalıtsal etkenler karşılıklı olarak birbirleriyle etkileşerek, diyabetle ilişkili vasküler komplikasyonların gelişimini ve seyrini etkileyebilir (2). Diyabetli bireyler özellikle kardiyovasküler hastalık (KVH) açısından belirgin bir risk altındadırlar ve ölümlerin %80'inden fazlası KVH nedeniyle. Ayrıca diyabet son dönem böbrek hastalığının, periferik nöropatinin, retinopatinin, periferik damar hastalığının ve travmatik olmayan ayak amputasyonlarının önemli bir nedenidir (3).

Diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından olan diyabetik nefropati, son dönem böbrek yetersizliğinin (SDBY) en sık nedeni olarak günümüzde giderek artan bir öneme sahiptir. Amerika'da SDBY etyolojilerinin %40'ını DM oluşturmaktadır. Diyabetik nefropati idrarla atılan protein miktarında artış ile ilişkilidir. Proteinürideki artış sadece nefropatinin gelişeceğinin habercisi olmakla kalmayıp, aynı zamanda diyabetik hastaların kardiyovasküler hastalık risklerini de güçlü bir biçimde ortaya koyar (4) .

Diyabetin makrovasküler komplikasyonlarından biri olan alt ekstremitte periferik arter hastalığı (PAH), hem diyabetik hem de nondiyabetik kişilerde iyileşmeyen ülserasyon, ağrı ve amputasyonun en önemli nedenlerinden biridir. Diyabette PAH sıklığında 4 kat artış söz konusu olmasına rağmen hastaların çoğu asemptomatiktir. Hastaların sadece küçük bir kısmı PAH'ın klasik semptomu olan intermitant kladikasyo ile doktora başvurmaktadır. Diyabetik hastaların %15'i yaşamları boyunca ayak ülserlerinden etkilenir. Bundan dolayı özellikle 50 yaş ve üzeri hastalarda semptomların değerlendirilmesi ve ayak bileği-kol basınç indeksini de (ABI) içeren fizik muayene önem taşır (5) .

PAH tanısında ABI; prognozun iyileştirilebileceği ve ciddi komplikasyonların önlenebileceği presemptomatik safhada bile tanı yöntemi olarak kullanılabilen basit, ucuz ve noninvaziv bir ölçümdür (6,7). İnvaziv olmayan bir yöntem olarak klinisyenlere kolaylık sağlamıştır. Ayak bileği basıncı koldan ölçülen basınca bölünür ve ayak bileği/kol basınç indeksi (ABI, ankle brachial index) bulunur. Normal ABI değerleri 0.9-1.5'tur. Anjiyografik olarak PAH pozitif olan semptomatik bireylerin tespitinde $ABI \leq 0.9$ sınır değerinin duyarlılık ve özgüllüğü yaklaşık %95'tir. Amerikan Diyabet Birliği (ADA), 50 yaş üzeri hastalarda ABI'e bakılmasını ve normale bu testin 5 yılda bir tekrarlanmasını önermektedir (5) .

Tip 2 DM' li hastalarda üriner albumin atılımı ile erken kardiyovasküler hasar arasındaki ilişki yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir. DM'nin komplikasyonlarından olan PAH ile üriner albumin atılımı arasındaki ilişkiyi gösteren sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Biz bu çalışmamızda PAH tanısında ABI ölçümünü kullanarak, üriner albumin atılımı ile olan ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.DİABETES MELLİTUS

2.1.1. Tarihçe

DM bilinen en eski hastalıklardan biridir. Milattan önce 1500 yıllarında Mısır papirüslerinde aşırı idrarla seyreden bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Hastalığa ilk kez diyabet adını Kapadokyalı Aretheaus vermiştir. Aretheaus diyabeti, “Hastalık, etlerin ve uzuvların sulanarak idrar haline geçmesidir. Bu illete tutulan hasta su içmeye asla kanmaz, idrar etmekten asla kendini alıkoyamaz, çünkü sıvılar vücudundan süzülerek (diabetes: süzme, süzülme) dışarı akar, böbrekler, mesane, idrar yolları sanki genişçe açılmış bir kanaldır. Bir süre sonra bu durum zayıflama ve kollapsusa neden olur, hayat ancak bir müddet devam eder, çok uzun sürmez” şeklinde tanımlamıştır. Milattan sonra 1000 yıllarında İbn-i Sina, diyabetin birbirinden farklı gidiş gösteren iki tipinin olduğunu belirtmiştir (8).

Liverpool’lu hekim Matthew Dubson idrardaki tatlılığın kaynağının glikoz olduğunu keşfetmiştir. Yunanca ve Latince’de bal anlamına gelen mellitus takısını ilk kullanan ise John Rollo olmuştur. Fransız fizyolog Claude Bernard glikozun

karaciğerde depolandığını bulmuş ve merkezi sinir sistemi ile diyabet arasındaki bağlantılardan bahsetmiştir (9).

Ondokuzuncu yüzyıl başlarında pankreas ile hastalık arasındaki ilişki belirlenmiş, 1869'da Langerhans, memelilerde pankreas adacıklarını tanımlamıştır (8). Langerhans adacıkları olarak adlandırılan bu hücrelerin pankreasın endokrin dokusu olduğu ve glikoz düşürücü bir hormon salgıladığı öne sürülmüştür (9).

Kanadalı diyabetli bir çocuğa 1922'de injekte edilen pankreas ekstresinin, yüksek kan glikoz düzeyini düşürdüğü, glikozüri ve ketonüriyi kontrol altına aldığı gösterilmiştir. Meyer, Langerhans adacıklarından salgılanan ve kan glikozunu düşüren bu maddeye "insülin" adını vermiştir. İnsülinin moleküler yapısı 1955'te Sanger tarafından gösterilmiş ve bu buluşu kendisine Nobel ödülü kazandırmıştır. Steiner, 1967'de insülin prekürsörü olan proinsülini, 1969 yılında Dorothy Hodgkin ve arkadaşları X ışınli kristallografi kullanarak insülinin üç boyutlu yapısını tanımlamışlar ve Nobel ödülü almışlardır (8). Bindokuzyüzlü yıllarda hastalığın etiyopatogenezi ile ilgili pek çok bilgi edinilmiştir, halen de genetik ve immunolojik araştırmalar devam etmektedir (9).

2.1.2. Tanım

Diabetes Mellitus, genetik ve immun yapının neden olduğu bir seri patolojik olaylar sonucu, pankreas beta hücrelerinden salgılanan insulin hormonunun, mutlak veya göreceli azlığı veya etkisizliği sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmalarında bozukluklara yol açan, hemen tüm sistemlerde komplikasyonlara neden olan, kronik, hiperglisemik, metabolik bir hastalıktır (10, 11).

2.1.3.Epidemiyoloji

DM, günümüzün en önemli sağlık sorunlarından biridir. Tüm dünyada çok sayıda insanı etkilemekte ve birçok ülkede ölüme neden olan ilk 5 hastalık içerisinde yer almaktadır (12).

Tüm dünyada tanı konulan diyabet vakalarının % 90-95'ini tip 2 diyabet, % 5-10'unu tip 1 diyabet ve % 2-3'ünü ise diğer diyabet formları oluşturmaktadır (13). İnsanların yaşam sürelerinin uzaması, sağlıksız beslenme, obezite, fiziksel hareketsizlik nedeniyle diyabetli hasta sayısı da hızla artmaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (International Diabetes Federation:IDF) yaptığı hesaplamalara göre, 2003 yılı itibarı ile 194 milyon (20-79 yaş yetişkin popülasyonun % 5'i) olan diyabetli nüfusun, 2025 yılında % 72'lik artış ile tahminen 333 milyona (yetişkin popülasyonun % 6.3'ü) ulaşması beklenmektedir (14).

Türkiye'de, diyabet epidemiyolojisi konusunda gerçekleştirilmiş kapsamlı ve iyi yorumlanmış çalışmalardan birisi TURDEP çalışmasıdır. 'Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II)'nin saha araştırması Ocak 2010-Haziran 2010 tarihleri arasında tamamlanmıştır. Çalışmaya 20 yaş ve üzerinde 26 499 kişi katılmıştır. TURDEP-II çalışması, 1997-98 yıllarında yapılan TURDEP-I çalışmasının tekrarı niteliğinde gerçekleştirilmiştir. TURDEP-II'ye göre Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının % 13.7'ye ulaştığı görülmüştür. Diyabet sıklığı erkeklerde kadınlardan hafifçe daha düşük bulunmuş olup, kadın ve erkekler arasında çok anlamlı bir fark görülmemiştir. TURDEP-II çalışmasına göre 40-44 yaş grubundan itibaren nüfusun en az %10'u diyabetlidir. Sonuç olarak 1998'de yapılan TURDEP-I'e göre, yeni tamamlanan TURDEP-II çalışmasında, Türkiye'de, 12 yılda diyabet sıklığı %90 artmıştır (15) .

2.1.4. Tanı

Diyabet ve glikoz metabolizmasının diğer bozukluklarının tanı ve sınıflamasında son 10 yılda değişiklikler yapılmıştır. Önce 1997 yılında, ADA yeni tanı ve sınıflama kriterlerini yayınlamış ve hemen ardından 1999'da Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization: WHO) bu kriterleri küçük revizyonlarla kabul etmiştir.

Daha sonra 2003 yılında, bozulmuş açlık glikozu (IFG) tanısı için ADA tarafından küçük bir revizyon yapılmıştır. WHO ve IDF tarafından 2006 yılı sonlarında yayınlanan raporda ise, 1999 kriterlerinin korunması benimsenmiştir. Buna karşılık, ADA ve Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (European Association of diabetes study: EASD) 2007 yılında yayınlanan son konsensus raporlarında ise, 2003 yılındaki düzenlemenin değişmemesi gerektiğini savunmaktadırlar.

Diyabet ve glikoz metabolizmasının diğer bozuklukları için 2003 yılı revizyonunu da kapsayan yeni tanı kriterleri tablo 1’ de görülmektedir (16).

Tablo 1. Diabetes mellitus ve glikoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri

DİABETES MELLİTUS (DM)	
Rastgele glikoz (+diyabet semptomları)	≥200 mg/dl
APG (en az 8 saatlik açlığı takiben)	≥126 mg/dl
OGTT’de 2.saat plazma glikozu	≥200 mg/dl
BOZULMUŞ GLİKOZ TOLERANSI (IGT)	
OGTT ‘de 2. saat plazma glikozu	140-199 mg/dl
BOZULMUŞ AÇLIK GLİKOZU (IFG)	
APG (en az 8 saatlik açlığı takiben)	100-125 mg/dl

APG: Açlık plazma glikozu

OGTT: Oral glikoz tolerans testi

Buna göre diyabet tanısı üç yöntemle konulabilir. Çok ağır diyabet semptomlarının bulunduğu durumlar dışında, tanının daha sonraki bir gün, diğer bir yöntemle de doğrulanması gerekir.

Tanı için 75 g glikoz ile standart oral glikoz tolerans testi (OGTT) yapılması, açlık plazma glikozu (APG), ölçümüne göre daha sensitif ve spesifik olmakla birlikte, bu testin aynı kişide günden güne değişkenliğinin yüksek, yoğun

emek ve maliyetli olması rutin kullanımını güçleştirmektedir. Diğer taraftan, APG ölçümünün daha kolay ve ucuz olması klinik pratikte kullanımını artırmaktadır.

OGTT'ye hazırlık ve testin yapılması

OGTT sırasında dikkate alınması gerekli kurallar aşağıda belirtilmiştir:

- Testten önce, en az 3 gün yeterli miktarda karbonhidrat ($KH \geq 150$ g/gün) alınmalı ve mutad fizik aktivite yapılmalıdır.

- Test en az 8 saatlik açlık sonrası sabah uygulanır.

- Testten önceki akşam 30-50 g KH içeren bir öğün tüketilmesi önerilir.

- Test öncesinde ve sırasında su içilebilir, ancak çay/kahve gibi içecekler veya sigara içilmesine müsaade edilmez.

- Test sırasında kişinin istirahat halinde olması gerekir.

- KH toleransını bozan ilaçların kullanılması, inaktivite ve akut/kronik enfeksiyon gibi durumlarda OGTT yapılmamalıdır.

- Açlık kan örneği alındıktan sonra standart olarak 75 g anhidroz glikoz veya 82.5 g glikoz monohidrat 250-300 ml su içinde eritilip 5 dakika içinde içirilir.

- Glikozlu sıvının içilmeye başlandığı an, testin başlangıcı kabul edilir. Başlangıçtan 2 saat sonra kan örneği alınır (16).

Tanı testi olarak hemoglobin A1c (HbA1c: A1C)

Standardizasyonundaki sorunlar ve tanı eşliğindeki belirsizlik nedeniyle glikozillenmiş hemoglobin A1c (HbA1c: A1C)'nin diyabet tanı aracı olarak kullanılması uzun yıllar önerilmemiştir. Özellikle APG ile diyabet tanısı almayan bazı kişilerde, OGTT ile diyabet tanısı konulduğu halde, standardizasyon sorunları sebebi ile A1C normal ($< \% 6.0$) bulunabilmekteydi. Ancak son yıllarda A1C'nin tüm dünyada standardizasyonu yönündeki çabalar ve prognostik önemine dair kanıtların artması sonucunda A1C'nin de diyabet tanı testi olarak kullanılabileceği gündeme gelmiştir.

ADA, EASD, IDF ve Uluslararası Klinik Kimyacılar Federasyonu (IFCC: International Federation of Clinical Chemistry) temsilcilerinin oluşturduğu Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi 2008 yılında yaptığı bir dizi toplantı sonucunda, uluslararası standardizasyon kurallarına uyulması koşulu ile diyabet tanısı için A1c kesim noktasını %6.5 olarak belirlemiştir. Bununla beraber A1c'nin her merkezde rutin olarak yapılamaması, teknik sorunlar, standardizasyonundaki eksikler ve maliyeti dikkate alındığında, testin tanı amaçlı kullanımının, pekçok toplumda olduğu gibi ülkemiz için de şu anda uygun olmadığı düşünülmektedir (16).

Prediyabet

Daha önce “Sınırdaki Diyabet” ya da “Latent Diyabet” diye anılan IGT (bozulmuş glukoz toleransı) ve IFG (bozulmuş açlık glukozu) artık “Prediyabet” olarak kabul edilmektedir. Her ikisi de diyabet ve KVH için önemli risk faktörleridir. “İzole IFG” için APG 100-125 mg/dl ve 2.st PG <140 mg/dl, buna karşılık “izole IGT” için 2.st PG 140-199 mg/dl ve APG <100 mg/dl olması gerektiği geniş ölçüde kabul görmektedir. Buna göre “Kombine IFG + IGT” olarak bilinen durumda hem APG 100-125 mg/dl hem de 2.st PG 140-199 mg/dl arasında olmalıdır. Bu kategori glikoz metabolizmasının daha ileri bozukluğunu ifade eder. (16)

WHO ve IDF'nin 2006 yılı raporunda APG 100-110 mg/dl arasında bulunan kişilerin çok az bir kısmında diyabet olabileceğinden ve bu sınırdaki kişilerde yapılması gereken OGTT'nin getireceği ek maliyetten hareketle, normal APG için üst sınırın 110 mg/dl olması gerektiği belirtilmiş ve 1999 yılı IFG tanımının 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir. WHO/IDF raporunda ayrıca IFG/IGT kategorileri için “Glikoz Metabolizmasının Ara (Intermedier) Bozuklukları” teriminin kullanılması tavsiye edilmektedir. Buna karşılık, ADA ve EASD 2007 yılında yayınlanan son konsensus raporlarında, 2003 yılındaki revizyona uygun olarak normal APG üst sınırının 100 mg/dl olmasını ve IFG/IGT kriterlerinin ve bu bozukluklar için kullanılan “Prediyabet” teriminin değişmemesi gerektiğini savunmaktadır. (16)

Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi A1C % 6.0- 6.4 aralığında bulunan bireylerin diyabet açısından yüksek riskli olduklarını ve koruma programlarına alınmaları gerektiğini bildirmiştir. Ancak A1C'nin teknik ve standardizasyonundaki eksikler ve yüksek maliyeti dikkate alındığında, testin yüksek riskli bireylerin tanımlanmasında kullanımının ülkemiz için henüz uygun olmadığı düşünülmektedir (16).

2.1.5.Sınıflama

Diabetes Mellitusun Etyolojik Sınıflandırılması

Aşağıda özetlenen diyabet sınıflamasında dört klinik tip yer almaktadır. Bunlardan üçü (tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ve gestasyonel DM (GDM)) primer, diğeri (spesifik diyabet tipleri) ise sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir. (Tablo 2) (16).

Tablo 2. Diabetes Mellitusun Etyolojik Sınıflandırılması

1. Tip I DM (beta hücre harabiyeti, genelde mutlak insülin eksikliği vardır)
 - A. Otoimmün
 - B. İdiyopatik
2. Tip II DM (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)
3. Gestasyonel Diabetes Mellitus (Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet)
4. Diğer spesifik tipler
 - A. Beta hücre fonksiyonunda genetik defektler
 - MODY 3 (Kromozom 12, HNF-1 a)
 - MODY 2 (Kromozom 7, glukokinaz)
 - MODY 1 (Kromozom 20, HNF-4 a)

- Mitokondrial DNA ve diğer tipler
- B.İnsülin etkisindeki genetik defektler
 - Tip A insülin rezistansı
 - Leprecauinizm
 - Robson-Menden Hall Sendromu
 - Lipodistrofik diyabet ve diğerleri
- C.Ekzokrin pankreas hastalıkları
 - Pankreatik travma/ pankreotektomi
 - Neoplazi
 - Kistik fibroz
 - Hemokromotozis
 - Fibrokalkülöz pankreatit ve diğerleri
- D.Endokrinopatiler
 - Akromegali
 - Cushing Sendromu
 - Glukogonoma
 - Feokromastoma
 - Hipertiroidizm
 - Somotostatinoma
 - Aldesteronoma ve diğerleri
- E.İlaç ya da kimyasal maddeler
 - Vekor
 - Pentamidin
 - Nikotirik asit
 - Glukokortikoidler
 - Tiroid hormonu
 - Diazoksit
 - Beta adrenejik agonistler
 - Tiazidler
 - Dilantin
 - Alfa interferon ve diğerleri
- F. İnfeksiyonlar
 - Konjenital rubella
 - CMV ve diğerleri

- G. İmmün kökenli nadir görülen diyabet formları
Stiff-men sendromu
Anti insülin reseptör antikorları ve diğerleri
- H. Diyabetle birlikte olan diğer genetik sendromlar
Down Sendromu
Klinefelter sendromu
Turner Sendromu
Wolfam Sendromu
Friedrich ataksisi
Hantington Koresi
Lourance Moon Biedl sendromu, Myostonik distrofi
Prader Willi sendromu ve diğerleri
-

Tip 1 Diabetes Mellitus

Diyabetik hastaların %10-20'sini oluşturan tip 1 DM, pankreas beta hücrelerinin selektif ve ilerleyici harabiyetine bağlı tüm diyabet hastalarını kapsamaktadır. Tip 1 DM'nin etyolojisinde genetik eğilim ve çevresel faktörler sorumlu tutulmaktadır. Hastalık genellikle çocukluk ve adölesan yaşta başlamaktadır. Vakaların çoğunluğu tanı anında 30 yaşın altında bulunmaktadır (17). Önemli derecede hipoinsülinemi nedeniyle, hastalara poliüri, polidipsi, polifaji ve ketoasidoz gibi diyabetin akut komplikasyonları ile tanı konulur (18). Başlangıçta insülin tedavisi ile hiperglisemi, metabolik asidoz ve ketoasidoz düzeltilmesiyle 1 yıl veya daha fazla süren, insülin gereksiniminin olmadığı balayı dönemi olur. Fakat bir süre sonra tekrar insülin gereksinimi başlar, beta hücre rezervi giderek azalır ve klinik başlangıçtan 10 yıl sonra beta hücre harabiyeti tamamlanır (11). Tanı anında çoğunlukla kronik komplikasyonlar henüz ortaya çıkmamıştır. Klinik semptomlar ancak pankreas beta hücre rezervi % 20' nin altına indikten sonra kendini gösterir (19).

Hastalar sıklıkla zayıf ya da normal kilodadır. Bununla beraber, son yıllarda fenotip açısından insülin direnci hakim tip 2 diyabete benzeyen, kilolu/obez kişilerde görülen ve “Duble diyabet”, “Dual diyabet” veya “Tip 3 diyabet” olarak

adlandırılan tip 1 diyabet formu da tanımlanmıştır (16). Tip 1 DM 'nin iki alt grubu vardır:

Otoimmün kaynaklı tip 1 diyabet: Tüm tip 1 diyabetiklerin % 90'dan fazlasını oluşturur. Genetik yatkınlığı olan bireylerde infeksiyöz veya çevresel bir stimulus ile tetiklenen immün sistem aracılıklı β hücre harabiyeti vardır. β hücre yıkımı % 80'i aşmıyca kadar klinik diyabet yoktur. Yıkım hızı kişiden kişiye değişkenlik gösterir. Hastalığın HLA- DQA ve HLA- B ile yakın ilişkisi vardır. Klinik semptomlar daha ortaya çıkmadan, β hücre yıkımının başlamasından sonra otoantikolar kanda saptanabilir. Bunlar adacık hücre antikoru (islet cell antibody, ICA), insuline karşı antikolar (İAA), tirozin fosfataz, 38 K ve 52 karboksipeptidaz H (K-CPH) antikoları ve glutamik asit dekarboksilaza karşı antikolar (GAD) dır (10). Bunlar hastaların büyük bir kısmında tanı anında tespit edilirler ve pankreasın harabiyetiyle birlikte ortadan kaybolurlar (17). Otoimmün tip 1 diyabetli hastalar arasında Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, Addison hastalığı, vitiligo, çölyak hastalığı, miyastenia graves, otoimmün hepatit ve pernisiyöz anemi gibi diğer otoimmün hastalıklara eğilim fazladır ve bu hastalıklar diyabeti olmayan populasyona göre daha sık görülür (20).

LADA (Latent Autoimmune Diabetes Adult) : Klasik tip 1 klinik manifestasyonunun aksine erişkinde yanlışlıkla tip 2 diabet tanısı konulacak kadar yavaş seyreden otoimmün tip 1 diyabet formudur (21, 22).

İdiopatik tip 1 diyabet: İdiopatik DM'de otoimmün beta hücre harabiyeti ve immünolojik bulgular görülmez. İnsülin düzeyleri düşüktür ve insülin direnci yoktur (23, 24). Tip 1 diyabetiklerin çok az bir kısmı bu kategoriye girer. Bunların büyük bir kısmı Afrika ve Asya orijinlidir. Bu diyabet formunda kişiler episodik ketoasidoz atakları ve ataklar arasında çeşitli derecede insülin eksikliği gösterirler. Kuvvetle kalıtsaldır. İnsülin replasman tedavisi ihtiyacı değişkenlik gösterir (22).

2.1.6. Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 DM, en sık karşılaşılan endokrin metabolik bozukluklardan biridir ve gelişmiş ülkelerdeki popülasyonda %5-10 oranında görülür (1). Tüm diyabet

hastalarının %80-90 gibi büyük bir kısmını oluşturur (23). Toplumda en sık görülen diyabet tipidir. Daha önceleri insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus olarak isimlendirilen (non insulin dependent DM: NIDDM) Tip 2 DM ilerleyici bir hastalıktır ve değişken oranlarda insülin direnci, ilerleyici β hücre disfonksiyonu ile rölatif, bazı bireylerde ise mutlak insülin sekresyonu eksikliği ile karakterizedir (21).

Patogenez

Tip 2 diyabetin patogenezinde insülin sekresyonunu ve insüline karşı doku yanıtını olumsuz biçimde etkileyen genetik ve çevresel faktörlerin karşılıklı olarak etkileşimi rol oynar. Bozulmuş beta hücre fonksiyonu ve insülin direnci, tip 2 diyabet ortaya çıkmadan önce mevcuttur ve hastalığın ortaya çıkacağını öngören göstergelerdir (25, 26). Tip 2 diyabetin klinik belirtileri her ne kadar 40 yaşın üzerinde ortaya çıksa da ve obezite ile yakın ilişkili olsa da, genetik faktörlerin patofizyolojide önemli bir rol oynadığı açıktır. Hem annesinde hem de babasında veya monozigotik ikizinde tip 2 diyabet olan bir kimsenin yaşam boyu hastalık riski, farklı sosyal çevrelerde büyütölseler bile % 80'e kadar çıkabilmektedir. Tip 2 diyabetli tek bir ebeveyne sahip olmak ya da tek bir kardeşe sahip olmak yaklaşık %30 kadar bir risk artışı getirmektedir ki bu rakam bile genel popülasyondaki riskin 2-4 katıdır. Çevresel faktörler olmadan genetik faktörler tip 2 diyabetin gelişiminde tek başına yetersiz kalmaktadır. İnsülin duyarlılığını etkileyerek tip 2 diyabet gelişiminde rol oynayan çevresel faktörler arasında visseral obezite, fiziksel hareketsizlik, yüksek yağ içerikli ve düşük lifli diyet yer alır (21, 27,28).

Tip 2 DM patogenezinde beta hücre fonksiyon bozukluğu, insülin direnci, hepatik glikoz üretimi artışı gibi üç ana metabolik bozukluk sorumludur. Primer defekt olarak insülin direnci ve /veya insülin eksikliği asıl nedendir (13, 29, 30). Yaş, etnik farklılıklar, obezite ve diyabet heterojenitesinin kısmen de olsa belirleyici olduğu ileri sürölmektedir. Son yıllarda, primer defektin hiperinsülinemi olduğu ve insülin direncinin buna bağılı olarak olduğu hipotezi ortaya atılmıştır (31).

Beta Hücre Fonksiyon Bozukluğu

1) İnsülin salgılanmasında kantitatif bozukluklar: Preklinik dönemde var olan insülin direncinin, normale göre daha fazla insülin salınarak artmaya çalışılması ile normal glikoz toleransı sürdürülür (30) .

2) İnsülin salgılanmasında kalitatif bozukluklar:

a- Birinci faz insülin salgısında bozulma: İntravenöz glikoz verilmesini izleyen ilk 10 dakikada insülin salgısında hızlı artış olup, 2- 4 dakikada zirve yapar. 6. dakikadan itibaren hızını kaybeder. Birinci faz insülin salgısının kaybolması ile glukagonun hepatik glukoneogenezi arttırıcı etkisi belirginleşir.

b- Pulsatil insülin salgılanmasında bozukluk: Normalde insülin her 5-15 dakikada bir periyodik olarak salgılanır. Bu pulsatil salgılanma, hedef dokularda insülin reseptörlerinin down regülasyonunu önleyerek, insülin sensitivitesinin normal sınırlarda kalmasını sağlar. Pulsatil olmayan sürekli salgılanma ise reseptörlerde down regülasyona yol açarak insülin direncine sebep olur. Tip 2 diyabetliler ve birinci derece yakınlarında, hızlı ve kısa süreli dalgalanmalar yerine, düzensiz ve daha kısa süreli dalgalanmalar oluşmaktadır. Tip 2 diyabetli ve obez hastalarda kilo verilmesi ve metabolik kontrol ile insülin salgılanmasındaki dalgalanmalar büyük oranda düzelmekle beraber tamamen normalleşmez.

3) Proinsülin salgılanmasında anomaliler: Proinsülin, insülinin ancak % 5'i kadar biyolojik aktiviteye sahiptir. İnsülin reaktivitesinin normal kişilerde % 2-4'ünü, tip 2 diyabette % 8-10'unu oluşturur. İnsülin direnci ve kronik hiperglisemi sonucu, beta hücrelerinin sürekli uyarılması ile proinsülin düzeyi yüksek bulunur. Ancak bu hiperinsülinemi gerçek olmayıp, artmış proinsülin/insülin göz önüne alındığında insülopenidir.

4) Düşük doğum ağırlığı (Thifty–idareli fenotip hipotezi) : Son yıllarda yapılan çalışmalar, düşük doğum ağırlığı ile erişkin yaşta ortaya çıkan bozulmuş glikoz toleransı ve tip 2 DM arasında bir bağlantının olabileceğini göstermektedir. İn utero malnütrisyon, nutrisyonu idareli kullanmak için karaciğer ve pankreas gibi daha az hayati organların beslenmesinde azalmaya yol açar. Bu adaptasyon, erişkin yaşta eklenen ek risk faktörleri (obezite, insülin direnci, yaşlanma) ile bozulur .

5) Glikoz toksitesi: Hiperglisemi hem beta hücreleri üzerine etki ederek insülin salgılanmasını baskılar, hem de periferik dokularda insülin kullanılmasını azaltır. Ayrıca yüksek glikoza sürekli maruz kalan beta hücresinde insülin gen transkripsiyonunun bozulduğu, bunun da insülin sentez ve sekresyonunu azalttığı gösterilmiştir (30).

6) Amilin (Adacık amiloid polipeptid, IAPP): Beta hücrelerindeki insülin salgı granüllerinde, insülin ile birlikte üretilip beraber salınan bir hormondur. Kanda insülininden çok düşük seviyede bulunur (insülin/amilin: 10-50/1). Obez, glikoz intoleransı olan, tip 2 diyabetlilerin birinci derece yakınlarında yüksek bulunmuştur. Amilinin hücre dışında, beta hücresine bitişik olarak birikmeye başlayarak, nutriyentlerin plazmadan beta hücresine girişini önlediği, sonuçta hücrenin ölümüne yol açtığı ileri sürülmektedir.

7) Calcitonin gene related peptid (CGRP): Amilin ile moleküler olarak % 46 oranında benzerlik göstermektedir. Ancak hayvan deneylerinde intravenöz olarak verilmesi ile insülin salgılanması üzerine herhangi bir etkisi görülmemiştir.

8) İnkretinler (GLP-1, GIP, Galanin): Oral glikoz verildiğinde insülin sekresyonunun artmasına neden olan faktörlerdir. Glukagon like peptid 1 (GLP-1), ince barsakta sentezlenen potent insülin salgılatıcısıdır. Besin maddeleri ile uyarılarak beta hücresi üzerinde spesifik reseptörüne bağlanır, insülin salgılanmasına yol açar. Tip 2 diyabette GLP-1'e karşı beta hücre rezistansı bulunmuştur. Güçlü bir insülin salgılatıcısı olan Gastrik inhibitör polipeptid (GIP) farmakolojik dozda verildiğinde, postprandial insülin salgısı üzerine etkisi gözlenmemiştir. Nöral uyarılara bağlı olarak pankreastaki sempatik sinir uçlarından salgılanan galaninin, yapılan hayvan deneylerinde bazal ve öğün sonrası insülin salgısını inhibe ettiği gösterilmiştir. İnsan galanininin insülin salgısına etkisi gözlenmemiştir (30).

9) Lipotoksidite: Yüksek düzeyde serbest yağ asidine maruz kalma sonucunda, beta hücresinde trigliserid birikerek apoptozise yol açmaktadır. Yağ asitleri, aynı zamanda proinsülinin insüline çevrilmesinde rol alan enzimlerin posttranslasyonel modifikasyonunu da azaltmaktadır.

10) Genetik nedenler: Glikozun beta hücresi tarafından tanınmasında, insülin sentez ve salgılanmasında rol oynayan spesifik proteinlerdeki mutasyonlar, beta hücre disfonksiyonundan sorumlu tutulmakta ve tip 2 diyabetin % 1- 2'sini oluşturmaktadır (30).

İnsülin Direnci

İnsülin direnci, normal konsantrasyondaki insülinin beklenenden daha az biyolojik yanıt oluşturması ya da glikoz kullanımını uyarma etkisinin azalmasıdır. İnsülin normalde karaciğerde glukoneogenezi ve glukojenolizi inhibe ederek hepatik glikoz üretimini baskılar.

Ayrıca glikozu kas ve yağ gibi periferik dokulara taşıyarak, ya glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin direnci oluşumu ile bu dengeler bozulur. Bunun sonucunda beta hücreleri normal işlevi sürdürebilmek için insülin salgısını arttırmaya yönelik çalışır. Sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeyi 1,5- 2 kat artar (32). Bu süreçte beta hücresinde, başlangıçta bir bozukluk yoktur. Ancak fonksiyon kaybı başlayınca insülin salgısı giderek azalır ve diyabet ortaya çıkar. Birçok kalıtsal ve edinilmiş faktör, insülin duyarlılığı üzerine etki eder. Cinsiyet (kadınlarda risk fazla), bölgesel yağlanma, kas kitlesi ve fiziksel kondüsyon durumu ile bağlantılı faktörler önemlidir. Özellikle intraabdominal yağ dokusu, insülin direnci ile doğrudan ilişkilidir.

İnsülin aracılığı ile olan glikoz kullanımında defekt ya da insülin direnci; iskelet kası, yağ dokusu ve karaciğer olmak üzere başlıca üç dokuda oluşur. Her üçünde de insülin direnci postreseptör seviyede birçok mekanizmayı ilgilendirmektedir. Normalde insülin kas ve yağ dokusunda glikozun alımını, depolanmasını ve kullanılmasını uyarır. Karaciğerde glukojen oluşumunu ve depolanmasını sağlayarak, glukoneogenez ve glukojenolizi inhibe ederek, glikoz üretiminin azalmasına yol açar. Normalde hiperglisemi durumunda hepatik glikoz üretimi baskılanır, ancak bu mekanizma insülin direnci mevcut hastalarda bozulmuştur (11).

Hepatik Glikoz Üretiminde Artış

DM patogenezinde üçüncü ana metabolik bozukluktur. Karaciğerde glikoz yapımı glikojenoliz veya glikoneogenez yoluyla. Hepatik glikoneogenezdeki

artışın nedeni henüz kesin olarak bilinmemekle birlikte; hiperglukagonemi, laktat, alanin ve gliserol gibi glikoneojenik prekürsörlerin artışı söz konusudur. Sonuçta açlık hiperglisemisi oluşur, hatta açlık hiperglisemisinin tamamının karaciğer glikoz yapımındaki artışa bağlı olduğu kabul edilmektedir. Hepatik glikoneogenez artışının diyabetiklerde primer defekt olduğunu gösteren pek az bulgu vardır. Bu faktörün sekonder olay olduğu ancak glikoz toksisitesini daha da artırdığı düşünülmektedir (11).

Klinik Bulgular

Tip 2 diyabetin başlangıcı yavaş ve sinsidir. Bu nedenle hasta ya kan şekerinin belli bir değeri geçmesinden sonra ortaya çıkan belirtilerle başvurur ya da akut veya kronik komplikasyonlar başvuru nedeni olur. Diyabetik ketoasidoz tablosu ile başvurma tip 1 diyabette daha sık olmasına karşın daha az olmakla birlikte tip 2 diyabet hastalarında da karşılaşılabılır. Ailede diyabet öyküsü çoğunlukla vardır. Klinik belirtiler insülin eksikliği veya etkisizliğine ya da glukagonun rölatif fazlalığına bağlı olarak gelişir. Bunun sonucunda lipoliz kontrolü kaybolur ve hiperglisemi gelişir (22, 23).

Hiperglisemiye bağlı olarak ortaya çıkan belirtiler çoğunlukla hastaların doktora başvurmasına neden olan belirtilerdir. Poliüri; plazma glikoz değerinin 170 mg/dl'nin üzerine çıkması sonucunda, plazma glikozunun idrara geçmesi ile oluşan ozmotik diürece bağlı olarak gelişir. Özellikle noktüri sayısında artış ise hastanın ve doktorun diyabetten şüphelenmesine yol açar. Polidipsi; poliüri nedeniyle oluşan hiperozmolariteye bağlıdır. Bulanık görme; hiperozmolar sıvının lensi etkilemesi ve retina fonksiyonlarının bozulmasına bağlıdır. Parestezi, kronik hiperglisemiye bağlı nörotoksisite ile duyu sinirlerinin geçici disfonksiyonu ile oluşur ve normoglisemi sağlanması ile düzelir. Ortostatik hipotansiyon ve taşikardi, hastalığın başlangıcında ve uzun süre tedavisiz veya kontrolsüz kalınan durumlarda dehidratasyon ve hipovolemiye, ilerlemiş evrelerde ise otonom nöropatiye bağlı olarak gelişir. Halsizlik; ortostatik hipotansiyon ve hipopotasemi nedeniyle oluşur. Şuur bulanıklığı; dehidratasyon sonucunda hiperosmolarite gelişince ve özellikle plazma osmolaritesinin 330 mOsm/L'yi geçtiği durumlarda oluşur. Kilo kaybı; iştahın iyi olması ve polifajiye rağmen görülür ve

dehidratasyon ile glikozun yeterince kullanılamaması sonucunda başlangıçta karaciğerden glikojen, adipöz dokudan trigliserit kaybı sonucunda oluşur. Anoreksi ve kusma; tedavinin yapılmadığı veya metabolik kontrolü bozan koşullarda, diyabetik ketoasidoz geliştiği durumlarda, lipoliz kontrolsüz hale gelince ortaya çıkan keton cisimciklerinin dolaşımında artmasına bağlı olarak görülür. Bu durumda nefeste aseton kokusu belirir. Asidoz da gelişmişse Kussmaul solunumu izlenir. Dehidratasyona bağlı olarak mukozalarda kuruluk, deride turgor azalması hemen göze çarpar. Lipid metabolizmasının bozulması nedeniyle gelişen şilomikronemi ve hipertrigliseridemi sonucunda hepatosteatoza bağlı olarak yumuşak bir hepatomegali, lipemi retinalis ve ekstremitelerin fleksör yüzlerinde ksantomatozis oluşabilir (10, 22, 33, 34).

Tarama

Tüm yetişkinler -demografik ve klinik özelliklerine uygun olarak- tip 2 diyabet risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir.

- Obez veya kilolu ($VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$) ve özellikle santral obezitesi (bel çevresi kadında $> 88 \text{ cm}$, erkekte $> 102 \text{ cm}$) olan kişilerde, 45 yaşından itibaren, 3 yılda bir, tercihen APG ile diyabet taraması yapılmalıdır.

- Ayrıca $VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$ olan kişilerin, aşağıdaki risk gruplarından birine mensup olmaları halinde, daha genç yaşlardan itibaren ve daha sık araştırılmaları gerekir.

1. Birinci derece yakınlarında diyabet bulunan kişiler
2. Diyabet prevalansı yüksek etnik gruplara mensup kişiler
3. İri bebek doğuran veya daha önce GDM tanısı almış kadınlar
4. Hipertansif bireyler (kan basıncı: $KB \geq 140/90 \text{ mmHg}$)
5. Dislipidemikler (HDL-kolesterol $\leq 35 \text{ mg/dl}$ veya trigliserid $\geq 250 \text{ mg/dl}$)
6. Daha önce IFG veya IGT saptanan bireyler
7. Polikistik over sendromu (PKOS) olan kadınlar
8. İnsülin direnci ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları (akantozis nigrikans) bulunan kişiler
9. Koroner, periferik veya serebral vasküler hastalığı bulunanlar
10. Düşük doğum tartılı doğan kişiler
11. Sedanter yaşam süren veya fizik aktivitesi düşük olan kişiler

12. Doymuş yağlardan zengin ve posa miktarı düşük beslenme alışkanlıkları olanlar

13. Şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişiler

Ayrıca tip 2 diyabet riski yüksek çocuk ve adolesanlarda, 10 yaşından itibaren 2 yılda bir diyabet taraması yapılmalıdır (16).

2.1.7. Komplikasyonlar

Uzun süreli hipergliseminin damarlarda olumsuz değişiklikler yaptığı birçok araştırma ile gösterilmiştir. Bu değişiklikler akut metabolik ve kronik olmak üzere 2 grup altında incelenebilir. (Tablo 3) .

Tablo 3. Diyabetin Komplikasyonları

-
- I. Akut Komplikasyonlar
1. Diyabetik Ketoasidoz (DKA)
 2. Hiperosmolar Nonketotik Koma
 3. Laktik Asidoz
 4. Hipoglisemi
- II. Kronik Komplikasyonlar
1. Mikrovasküler komplikasyonlar
 - Nöropati
 - Retinopati
 - Nefropati
 2. Makrovasküler komplikasyonlar
 - Koroner Arter Hastalığı
 - Serebrovasküler Hastalık
 - Periferik Damar Hastalığı
 3. Mikst Vasküler ve Nöropatik Hastalıklar
 - Bacak ülserleri
 - Ayak ülserleri
-

Diyabetin akut komplikasyonlarının sıklığı tedavi olanaklarının gelişmesi ile beraber önemli ölçüde azalmıştır ve eskisi kadar önemli bir mortalite nedeni değildir (11).

Kronik komplikasyonlar tip 2 diyabetin morbidite ve mortalitesinden esas sorumlu olan, birçok organı tutabilen, hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen ve erken ölüme sonuçlanabilen önemli sorunlardır.

Epidemiyolojik çalışmalar HbA1c'deki % 1'lik azalışın mikrovasküler komplikasyonlarda % 37, koroner hastalık riskinde % 14, periferik vasküler hastalık riskinde % 43 ve diyabet nedeniyle ölüm riskinde ise % 21'lik bir risk azalması sağladığını göstermiştir (35). Kronik komplikasyonların gelişiminde diyabet süresinin uzunluğu da rol oynamaktadır. Ayrıca makrovasküler komplikasyonların gelişiminde hiperglisemi yanında eşzamanlı olarak bulunabilen diğer tüm klasik risk faktörlerinin varlığı da son derece önemlidir (36).

Diyabetin hem kendisi hem de oluşan uzun süreli komplikasyonları, yalnızca hastayı değil, aynı zamanda hasta yakınlarını, çevresini ve toplumu da sosyal ve ekonomik yönden ilgilendiren sonuçlar doğurmaktadır. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) çalışmasının sonuçları ve deneysel çalışmalar, iyi bir glikoz kontrolünün diyabetin komplikasyonlarını azaltıcı etkisinin olduğunu göstermiştir. Uzun süreli olarak HbA1C düzeylerinin < % 7.1 olması, mikrovasküler komplikasyonlar olan retinopati, nöropati ve nefropati gelişimini % 50-70 oranında azaltmaktadır. Hemogloblin A1c düşüklüğü makrovasküler komplikasyon oranını da düşürmektedir (37).

Diyabetin Mikrovasküler Komplikasyonları

Patogenez: Diyabetik komplikasyonların oluşmasında rol oynayan faktörler her ne kadar kesin olarak anlaşılmamış ise de, etkili olduğu bilinen bazı mekanizmalar şunlardır:

1. Proteinlerin enzimatik olmayan glikozilasyonu,
2. Poliyol-myoinositol yolağının yoğun işlerliği,
3. Hiperfiltrasyon ve hipertansiyon gibi hemodinamik değişiklikler,

4. Endotel, endotelin destekçisi dokular ve ekstrasüler matriksin primer bozuklukları,

5. Koagülasyon sistemi, büyüme faktörlerine ait anormallikler.

Bu patojenik mekanizmalar hakkında bilgilenmek, organ hasarını anlamak bakımından önemlidir (22).

Proteinlerin enzimatik olmayan glikozilasyonu: Glikozilasyon, normalde enzimatik posttranslasyonel bir olaydır. Glikoz, ortamda fazla miktarda mevcutsa, kontrol edilemeyen bir şekilde ve nonenzimatik glikozilasyon adı verilen bir reaksiyonla, proteinlerin yapısına kaynaşır. Vücudun bütün proteinleri, yüksek glikoz düzeylerine uzun süre maruz kalırsa glikozilasyona uğrar. Glikozun hücreye girmesi için insülinin gerekli olduğu hücrelerdeki intraselüler proteinler, bu glikozilasyondan kısmen korunurlar. Dolayısıyla diyabetik hastalarda hiperglisemiye karşın, bazı hücre içi proteinleri glikozilasyona uğramayabilirler. Çünkü glikoz, insülin yokluğunda veya etkisiz olduğunda bazı hücrelere giremez. Glikozilasyona uğramış intraselüler ve ekstraselüler proteinlerin bazılarının (hemoglobin, albumin, lens proteini, fibrin, kollajen, lipoproteinler, antitrombin sistemi ve hepatik endotelyal glikoprotein tanıma sistemi gibi) fonksiyonları değişir, bazılarında ise değişiklik olmaz. Lens proteininin (kristalin) glikozilasyonu, katarakt oluşmasında rol oynar. Yapısal proteinlerin (Tip IV kollajen, laminin gibi) glikozilasyonu, bu proteinlerde anormal çapraz bağlanmalar meydana getirerek işlevinde bozukluk yaptığı gibi, normal parçalanmaya dayanıklı hale gelir. Ayrıca kollajenez enziminin glikozilasyonu ile, bu enzimin kolajeni parçalama işlevi bozulur ve dokuda birikime uğrar ve biriktiği dokuda tahribat meydana getirir. Deri kollajeninin glikozilasyonu; derinin elastisitesinin azalmasına, sertleşmesine ve eklem hareketinin kısıtlanmasına neden olur. Eritrosit membranlarının glikozilasyonu; eritrosit ömründe azalmaya, eritrositlerin şekil bozukluğuna neden olur. Bu nedenle dokulara geçebilirliği azalır, renal ve retinal iskemi yaratır. Lökosit membranında glikozilasyon; kemotaksis, diapedez, fagozitoz, bakterisidal aktivitenin azalmasına neden olur ve sonuçta infeksiyonların üstesinden gelmede zorluk yaratır. Von Willebrand faktör glikozilasyonu; trombosit agregasyonu artışına neden olur. Hemoglobinin glikozilasyonu; oksijen afinitesinde önemli bir sorun yaratmaktadır (38).

Poliyol-miyoinositol yolağı: Sorbitol ve miyoinositol metabolizmalarındaki hiperglisemiye bağılı oluşan değişiklikler, diyabetik komplikasyonların oluşumunda önemlidir. Miyoinositol glikozdan sentez edilir. Glikoz ve miyoinositolun kimyasal yapısı birbirine benzer ve bu benzerlik nedeniyle glikoz ortamda fazla miktarda bulunduğunda, hücrelere miyoinozitol transferini engeller ve miyoinositol eksikliği yaratır. Hücre içi miyoinozitol azalması Na⁺/K⁺ATPaz aktivitesi azalmasına neden olur. Azalmış Na⁺/K⁺ATPaz aktivitesi, intraselüler Na⁺ birikimine ve sonuçta miyelinli sinir liflerinde ve Ranvier nodlarında ödeme, nodal depolarizasyonuna, sinir iletiminin blokajına ve dolayısıyla iletim hızının azalmasına neden olur. Olaylar daha ilerlediğinde paranodal demiyelinizasyon olur. Sinir dışı dokularda da (retina, renal glomerül, aort) hipergliseminin miyoinositolu azalttığı ve Na⁺/K⁺ATPaz aktivitesini azalttığı gösterilmiştir. Hiperglisemi durumunda ise glikoz, aldoz reduktaz enzimi yoluyla sorbitole dönüşür. Osmotik bir etki gösteren sorbitol hücre içine fazla miktarda suyun çekilmesine, böylece hücre ödemeine neden olur. Bu yolağın aktivitesi lenste, lens fibrillerinin şişmesine ve sonuçta parçalanmasına ve proteinlerin presipitasyonu ile katarakt oluşmasına neden olur. Aynı yolak retinopati, nefropati ve aort hastalığının oluşmasında da önemli rol oynar. (22)

Hemodinamik değişiklikler: İnsülin yetersizliği nedeniyle, kontrinsülin sistem aktivasyonu sonucu, kanda yüksek miktarlara ulaşan büyüme hormonu, glukagon ve kortizol vazodilatör etki yaparak, dokularda kan akımı artmasına neden olur. Artmış hidrostatik basınç, kapiller yatakta tahribat yapabilecek birçok proteinin ve immün kompleks gibi makromoleküllerin kan damarları duvarından filtrasyonunu artırır ve bu moleküllerin mezengiyumda birikmesi sonucu, bazal membran ve mezengiyum komponentlerinin sentezleri stimüle olur. Bu proteinlerin birikime uğraması, damarın geçirgenliğini daha da artırır ve bir kısır döngü oluşur. Bu tip hemodinamik değişiklikler diyabetik nefropatinin başlangıcındaki bazı değişiklikleri izah ederse de, bugün için daha ziyade diyabetik mononöropatilerin oluşumunda önemli olduğu kabul edilmektedir. (22)

Redoks potansiyellerindeki değişiklikler: Serbest oksijen radikalleri (süperoksid, H₂O₂, hidroksil vb) hipoksik ve hiperglisemik durumlarda vasküler

fonksiyonları bozmaktadır. Bu nedenle diyabetik komplikasyonlardan sorumlu kabul edilmektedirler.

Endotel, endotelin destekçisi dokular ve ekstraselüler matriksin primer bozuklukları, koagülasyon sistemi ve büyüme faktörlerine ait anormallikler de diyabetik komplikasyonların oluşumundan sorumlu tutulmaktadır (22).

Diyabetin süresi uzadıkça, (özellikle de genetik yatkınlığı olası bireylerde) kapiller bazal membran kalınlaşması, kapiller permeabilite artışı, kan akımı ve viskozitesinde artış ve trombosit fonksiyonlarında bozulma gözlenir. Bu değişimlerin sonucu olarak kapiller protein sızıntısı (mikroalbuminüri), mikrotrombüs oluşumu ve dokularda iskemik hasar gelişebilir. Kronik hiperglisemi ve yüksek HbA1c düzeyleri bu tip lezyonların oluşmasında önemli rol oynar. Mikrovasküler komplikasyonlar; diyabetik nöropati, retinopati ve nefropatidir (30, 39).

Diyabetik Nöropati

Nöropati hem tip 1 hem tip 2 diyabette sık rastlanılan bir mikroanjiopatik komplikasyondur. Ortalama olarak 10 yılın sonunda diyabetiklerin % 40-50' sinde nöropati saptanabilmektedir. Nöropatik ağrı, bu % 50' lik grubun sadece küçük bir kısmında gelişse de en sık rastlanan sorundur. Tip 2 diyabetli hastalar daha ilk tanı aldıklarında bile nöropatik olabilirler. Patogenezi henüz aydınlatılamamıştır.

Diyabetik nöropati aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır;

1. Simetrik distal polinöropati (duyusal ve sensorimotor polinöropati)
2. Otonom nöropati
3. Asimetrik mononöropati (mononöropati multipleks)
 - a. Kranial sinirleri tutan nöropati
 - b. Periferik sinirleri tutan nöropati

En sık görülen form, simetrik distal polinöropatidir. Genelde bilateral olur. Uyuşma, karıncalanma, parestezi, ağrıya duyarlılığın artması ile seyredir. Ağrı özellikle geceleri artar. Mononöropati, polinöropatiye oranla daha az görülür. Karakteristik olarak ani düşük el, ayak, III. IV. ve VI. sinir paralizisi ile seyredir. Otonom nöropatide gastrointestinal sistem hedef organdır. Ayrıca,

kardiyovaskuler ve termoregülatuvar bozukluklar, genitoüriner disfonksiyon, respiratuar kontrol bozuklukları, hipogliseminin farkına varamama gibi bulgular ortaya çıkabilir (40).

Diabetik Retinopati

Gelişmiş ülkelerde, 20-74 yaşları arasındaki yetişkinlerde, yeni oluşan körlüklerin en önemli nedeni diyabetik retinopattır. Hastalığın ilk iki dekadında, tip 1 diyabetiklerin hemen hepsinde, tip 2 diyabetiklerin de % 60' dan fazlasında retinopati vardır. Kötü kan şekeri kontrolü, diyabet süresi, puberte, gebelik, hipertansiyon, kötü lipid profili ve anemi retinopatinin gelişmesini hızlandıran risk faktörleridir. Diyabetik retinopati iki evrede sınıflandırılır.

1. Nonproliferatif Retinopati: Tüm diyabet tiplerinde en sık görülen retinopati şeklidir. En erken klinik bulgusu, minik kırmızı noktalar şeklinde görülen ve "Background Retinopathy" olarak bilinen retinal kapillerlerdeki mikroanevrizmalardır. Kapiller duvarını çevreleyen perisit kaybı, ardından damar geçirgenliğinin artmasıyla periretinal hemoraji gerçekleşir. Arterioller tıkanma, sert eksüda ve maküla ödemi meydana gelir. Tip 2 diyabetiklerde görmeyi en çok bozan maküla ödemi olup retinopatinin her evresinde karşımıza çıkabilir. Daha sonra kapiller ve terminal arteriollerin tıkanmasıyla iskeminin neticesinde proliferatif faz başlar.

2. Proliferatif Retinopati: Oluşan retinal iskemi alanları, atılmış pamuk manzarası denilen yumuşak eksüda olarak adlandırılır. Karakteristik olarak neovaskülarizasyon denilen yeni damar oluşumu ve skarlar meydana gelir. Proliferatif fazın körlükle sonuçlanan iki ciddi komplikasyonu vardır: vitreus hemorajisi ve retina dekolmanı. Retinopati tedavisi, fotokoagülasyondur. Bu tedavi ile hemoraji ve skar gelişme insidansı azalmaktadır.

Diyabete bağlı görülen diğer hastalıklar; başta artmış katarakt riski ile birlikte, optik nöropati, oküler sinir paralizileri (III, IV,VI), otonomik pupiller disfonksiyon, retinal arter ve ven tıkanıklıklarıdır (41).

Diyabetin Makrovasküler Komplikasyonları

Diyabetin makrovasküler komplikasyonları, tip 2 DM için henüz aşikar DM'nin ortaya çıkmadığı bozulmuş glikoz toleransı döneminde başlar. Bu dönemde mikrovasküler komplikasyonlar gelişmemekle birlikte, koroner kalp hastalığı için önemli risk faktörleri olan hipertansiyon, hipertrigliseridemi ve HDL-kolesterol düzeyinin düşük olması sık görülmekte ve bu nedenle makrovasküler komplikasyonlar gelişebilmektedir (42-45).

Makrovasküler komplikasyon oluşumunu etkileyen faktörleri 3 grupta toplayabiliriz:

A) Diyabete özgü faktörler:

- Metabolik kontrol
- Hiperinsülinemi
- Spesifik diyabetik anjiyopati
- Diyabetik nefropati ve hipertansiyon

B) Yaşam şekli ile ilgili faktörler:

• Diyet: Obezite, aşırı yağlı gıda, katı yağ tüketiminin yüksek olması, aşırı tuzlu gıda alımı.

- Sigara, alkol kullanımı
- Sedanter hayat

C) Genetik faktörler:

• Kalıtsal hastalık riski: Hipertansiyon, hiperlipidemi, hiperürisemi, subklinik hipotiroidi

- Irksal ve bireye ait duyarlılık

Makrovasküler komplikasyonların patogenezi: Diyabetin makrovasküler komplikasyonları esas olarak ilerlemiş bir ateroskleroza ikincil olarak meydana gelir, çünkü diyabet ateroskleroz için bir risk faktörüdür. Diyabetik olmayanlarda da gözlenen kardiyovasküler değişikliklerden farklılık göstermezler, fakat bu kardiyovasküler değişiklikler diyabetik hastalarda daha erken yaşlarda ortaya çıkar ve daha süratli agresif bir seyir gösterir. Tip 2 diyabetiklerde makrovasküler komplikasyonlar ölümlerin % 80 nedenidir ve bunların da % 60'ı koroner kalp

hastalığındandır. Henüz bilinmeyen bir nedenle kadınlarda makrovasküler komplikasyonların daha ölümcül veya ağır seyrettiği Framingham çalışmasında açık olarak gösterilmiştir (22).

Diyabet sıklıkla dislipidemi, hipertansiyon ile birlikte olmasına karşın, ivmelenmiş ateroskleroz için tek başına da bir risk faktörü oluşturmaktadır. Diyabetik ortam, ufak aterojenik LDL parçacıklarının artışı, okside veya glikozile LDL artışı, trombosit agregasyonu artışı, hiperviskozite, endotel hücre fonksiyonu bozukluğu, fibrinoliz, fibrinojen ve pıhtılaşma faktörlerinin artışı ile karakterizedir. Özellikle insülin rezistansının bulunduğu tip 2 DM'de, hiperinsülinemi, muhtemelen düz kas hücresi proliferasyonunu stimüle ederek, makrovasküler hastalık oluşmasında etkin olmaktadır. Diyabet sıklıkla hipertansiyon, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, obezite vb. gibi ateroskleroz risk faktörleriyle birlikte dir.

Ateroskleroz kalp, alt ekstremitte ve beyin arterlerini tutarak, miyokard infarktüsü, ayak veya bacak gangrenleri veya inmelere neden olur (46). Diyabetin makrovasküler komplikasyonları başlığı altında başlıca 3 ana patoloji incelenmektedir:

1. Diyabetik kalp hastalığı,
2. Periferik arter hastalığı (PAH),
3. Serebrovasküler hastalık (SVH).

2.2. DİYABETİK NEFROPATİ

2.2.1. Tanım

Diyabetik nefropati (DN), diğer böbrek hastalıkları olmadan, diyabetli bir hastada sürekli idrar albumin çubuğunun pozitif olmasıdır. Diyabetin geç bir bulgusu gibi görünmekle beraber, DN'den önce fizyolojik, patolojik ve klinik belirtiler olur. DN, artan sayıda hastada son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) geliştirmesinden dolayı önemli bir sağlık sorunudur. ABD'de yeni gelişen SDBY'nin % 40'ını DN oluşturmaktadır (4,47).

2.2.2.Risk Faktörleri

Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) çalışmasında, hipergliseminin DN'nin gelişmesinde anahtar rolü oynadığı kanıtlanmıştır (48). DN'nin gelişiminde en önemlisi hastalığın süresi olmak üzere birçok risk faktörü tanımlanmıştır (49). DN' nin bazı ailelerde daha çok görülmesi, genetik faktörlerin de rol oynadığını düşündürmektedir (50, 51). Diyabetiklerin, diyabetik olmayan birinci derece yakınlarında kardiyovasküler olaylara, toplum geneline oranla daha sık rastlanmaktadır (52, 53). SDBY gelişme riski etnik kökene göre de değişmektedir. Bir çalışmada primer nedeni diyabet olan SDBY hastaları arasında Afrika kökenli yerli Amerikalılar açısından belirgin bir risk artışı dikkati çekmektedir (49, 54). DN gelişiminde rol oynayan risk faktörleri tablo 4' de belirtilmiştir.

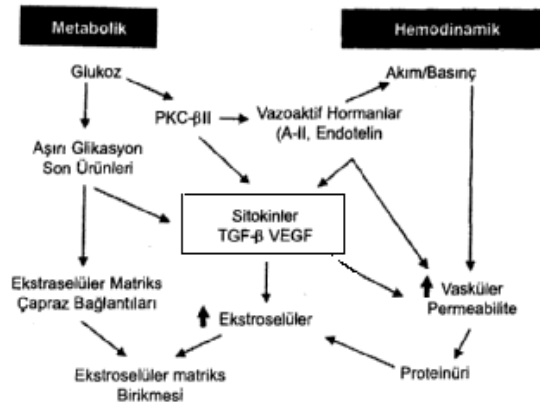
Tablo 4. Diyabetik nefropati için risk faktörleri

-
- Albuminüri
 - Genetik elverişlilik
 - Etnik köken
 - ACE geni
 - Aile öyküsü
 - Kan basıncı kontrolü
 - Tanı yaşı ve diyabet süresi
 - Glisemik kontrol
 - Dislipidemi
 - Sigara
 - Diyetteki protein miktarı
-

2.2.3.Patogenez

DN patogenezinde iki temel mekanizma vardır. Bu patogenetik mekanizmalar şekil 1’de açıklanmıştır.

1. Hemodinamik mekanizma,
2. Glikotoksisite ve anormal lipid profili ile oluşan metabolik olaylar.



Şekil 1. Diyabetik nefropati gelişmesine katkıda bulunan metabolik ve hemodinamik faktörler. (A-II; anjiyotensin II, PKC-βII; protein kinaz C, VEGF; vasküler endotelial büyüme faktörü.)

Hemodinamik mekanizma; erken değişiklikler, glomerüler bazal membranda, tübüler bazal membranda ve Bowman kapsülünde kalınlaşmayı içerir. Mezanşimal hücrelerde hipertrofi olur. Hipertrofik mezanşimal hücreler ekstraselüler matris üretimini belirgin olarak arttırmırlar. DN, geleneksel olarak primer glomerül hastalığı olarak kabul edilmişse de son dönemde fonksiyonun bozulma hızının en iyi tubulointerstisyel fibrozis ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir. Ayrıca, afferent ve efferent arteriyollerde hızlıca hiyalinozis oluşur. Glomerüllere düşen mezanşimal hacmin artması sonucunda, glomerüler kapiller yüzey alanı azalır. Bu durum en iyi renal fonksiyondaki klinik azalma ile koreledir. Bu nedenle glomeruler filtrasyon hızı (GFR) azalır. Sonunda difuz glomerüloskleroz oluşabilir. Bununla birlikte nodüler sklerotik lezyonlar da görülebilir. Nodüler glomeruloskleroz diyabetik nefropatinin bir işaretidir ve ilk

olarak Kimmelstiel ve Wilson tarafından tanımlanmıştır. Ancak DN'li hastaların % 80'inde görülmez (55). Bu patolojik değişiklikler olurken, filtrasyon alanında ve nefron kitlesinde azalma, kalan nefronlarda daha yüksek kapiller akıma neden olur. Böylece intraglomeruler hipertansiyon (HT), hiperfiltrasyon ve bazal membrandaki selektif geçirgenlikteki değişiklikler ile hızlanan ilerleyici proteinüri oluşur. Bu süreç; sistemik HT, efferent arteriyollerde vazokonstruksiyona neden olan anjiyotensin II (ATII) düzeyinin artması, renal vazodilatasyona ve glomeruler HT'nin artmasına neden olan proteinden zengin diyetle çabuklaşır. Ayrıca, renal fonksiyon bozuldukça sistemik ve glomeruler HT artar ve kısır döngü oluşur. Bu hastaların çoğunda primer olarak glomeruler değişiklikler sonucu proteinüri oluşsa da, uzun dönemli sonuçlarına renal interstisyumdaki olaylar ile karar verilir. Hayvan ve insan deneysel modellerinde; anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, HT kontrolü ve fazla proteinli diyetten kaçınarak yukarıdaki değişikliklerde iyileşme sağlanması ve proteinüri miktarındaki azalma, DM'de böbrek hasarının hemodinamik teorisini destekler (56).

İkinci mekanizmada ise; glikotoksisite ve hemodinamik stres hücrel fonksiyonu değiştirerek poliol yolunda aldoz redüktaz yönünde artma oluşturur. Sinir, glomerül, lens ve retina gibi insüline bağlı olmayan dokularda hücre içi glikoz seviyesi hiperglisemiye bağlı olarak yükselir. Poliol yolunun en önemli enzimi olan aldoz redüktaz, glikozu sorbitole dönüştürürken, diğer bir enzim olan sorbitol dehidrogenaz, sorbitolu fruktoza çevirir. Sorbitol hücre zarını geçemediğinden hücre içinde birikir. Sorbitol birikimi, hücre içi miyoinositol seviyelerini azaltır. Bu durum doku hasarına neden olur. Glikoz, proteinlerin amino gruplarına nonenzimatik olarak bağlanarak erken glikozilasyon ürünleri oluşturur. Hiperglisemiye uzun süreli maruz kalma kollajen, intraselüler proteinler ve nükleik asitler gibi stabil makromoleküllerde kümülatif ve giderek artan tarzda irreversibl değişikliklere neden olur. Erken glikozilasyon ürünleri, ileri glikozilasyon ürünlerini oluşturmak üzere birleşirler. Makrofajlar, endotel hücreleri ve mezanşimal hücrelerde spesifik ileri glikozilasyon ürünleri reseptörleri saptanmıştır. İleri glikozilasyon ürünleri, reseptörüne bağlanması sonucunda serbest oksijen radikallerini ortaya çıkarırlar. Damar duvarında çapraz bağlanma yaparak yıkıma daha fazla direnç kazanırlar ve bazal membran

kalınlaşmasına yol açarlar. Nitrik oksiti inhibe ederek damarların genişlemesini bozabilirler. Makrofajlardan tümör nekroz faktörü (TNF)- α , IGF-1 ve interlokin (IL-1) gibi birçok sitokin salgılatılarak endotel yüzeyinde koagülasyona ve tromboza zemin hazırlayabilirler. Protein ve enzimlerin biyolojik aktivitesini değiştirirler. DN patogeneğinde genetiğın de rolü vardır. DCCT çalışmasında aynı aile içinde birden fazla kişide görülebileceğı belirtilmiştir (51). DM'li hastaların ailelerinde HT veya KVH varlığı nefropatiye yatkınlık oluşturur. Yapılan çalışmaların bir kısmında; düşük doğum ağırlığı, intrauterin büyüme geriliğı, kısa boyluluk DN ile ilişkili bulunmuştur. Ancak Jacobsen ve arkadaşlarının, yakın zamanda yaptığı bir gözlem çalışmasında doğum ağırlığı ile DN'nin ilerlemesi arasında bir ilişki tespit edilmemiştir (57). Bugüne kadar yapılan çalışmaların büyük bölümünde, DN varlığını kesin olarak gösteren bir gen saptanmamıştır. Etiyolojide; çevresel faktörleri de içeren multifaköriyel kalıtım ve birden fazla gen düşünülmektedir. ACE gen insersiyon ve delesyon polimorfizmi geniş olarak çalışılmaktadır (58).

2.2.4.Evreleri

DN gelişim süreci Mogensen' in tanımladığı beş evreden geçer (22, 39, 59).

Evre 1 (Hiperfiltrasyon ve Hipertrofi Devresi)

Diyabet tanısı alındığı anda mevcuttur. Bu evrede, renal hipertrofi ve hiperfiltrasyon vardır. GFR % 20-40 artabilir. (GFR> 135ml/ dk/ 1.73m²) Egzersiz esnasında belirgin üriner albumin ekskresyonu (ÜAE) artışı ile karakterizedir. Böbrekler hipertroftiktir (%20 oranında büyür) ve ultrasonografi ile de gösterilebilir. Bu dönemdeki değişikliklerin renal plazma akımı ve filtrasyon yüzeyinin artmasından kaynaklandığı, glomerüler bazal membranda hafif kalınlaşma dışında önemli bir morfolojik değişme olmadığı ortaya konulmuştur. Normoglisemi sağlanması ile beraber nefropati daha ileri klinik evrelere geçmeden geriler.

Evre 2 (Sessiz Dönem)

10-15 yıl kadar sürebilir, asemptomatiktir. Başlangıçta GFR hala yüksektir ve hiperfiltrasyon devam eder, ancak bunlar yavaşça azalarak normale döner. Kan basıncı ve idrar albumin atılımı normal sınırlarda seyrederek, ancak egzersiz ile ÜAE devam eder. Yapılan çalışmalar, bazal membranda nonspesifik kalınlaşma ve fraksiyonel mezengial volümde artma meydana geldiğini göstermiştir. Birçok hastanın bu evreden 3. evreye geçmediği gösterilmiştir. Bu evrede iyi glisemik kontrol GFR'yi azaltır.

Evre 3. Başlangıç Halindeki Nefropati Dönemi (Mikroalbuminürik Evre)

Devamlı bir mikroalbuminüri vardır. Diyabetin başlangıcından itibaren 6-15 yıl sonra başlar. İdrarda albumin atılım hızı (İAAH) dakikada 20- 200 µg veya 24 saatte 30- 300 mg'dır. Önceleri aralıklı olan albuminüri daha sonraları devamlı olur. Hastanın mikroalbuminürik olduğunun kanıtlanması için, 6 ay içerisinde en az 3 adet 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri tayin edilmeli, en az ikisi pozitif bulunmalıdır.

Mikroalbuminüri kan basıncında hafif, fakat farkedilebilir bir yükselme ile birlikte olur. Kan basıncında bu değişiklik, 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı tayımları sırasında, kan basıncında noktürnal olarak beklenen düşmenin sıklıkla diyabetik hastalarda gözlenmemesi ile birlikte olur. GFR yüksek veya normal olabilir. Daha az sıklıkta düşme gözlenir. Bu evre 1- 20 yıl sürebilir. İyi glisemik kontrol, protein kısıtlaması (<0. 8 g /kg /gün) ve antihipertansifler (özellikle ACE-İ'leri ve ARB'ler) ile İAAH artışı azaltılarak klinik nefropatiye gidiş süreci geciktirilebilir.

Evre 4. Klinik (Aşık) Diyabetik Nefropati Dönemi (Azotemik Devre)

Hastalığın başlangıcından itibaren ortalama 17. yılda bu devreye ulaşılır. Bu evre aşık veya yerleşik nefropati diye de anılır. Histolojik değişiklikler belirgindir ve hipertansiyon yerleşmiştir. Klasik olarak inatçı proteinüri

(>0.5gr/gün) ile karakterizedir, proteinüri yılda % 15- 40 artar, GFR ayda ortalama 1ml/ dk azalır. GFR'deki azalma kan basıncı düzeyi ile korelidir. Antihipertansif tedavi ile GFR'deki azalma hızı %60 azaltılabilir ve böylece üremi gelişim süreci geciktirilebilir. Tercihen ACE-İ ve ARB'ler kullanılır. Böbreklerde morfolojik olarak glomerüllerde skleroz da izlenmeye başlanır. Terminal böbrek hastalığı, devamlı proteinürinin yedinci yılında kendini gösterir.

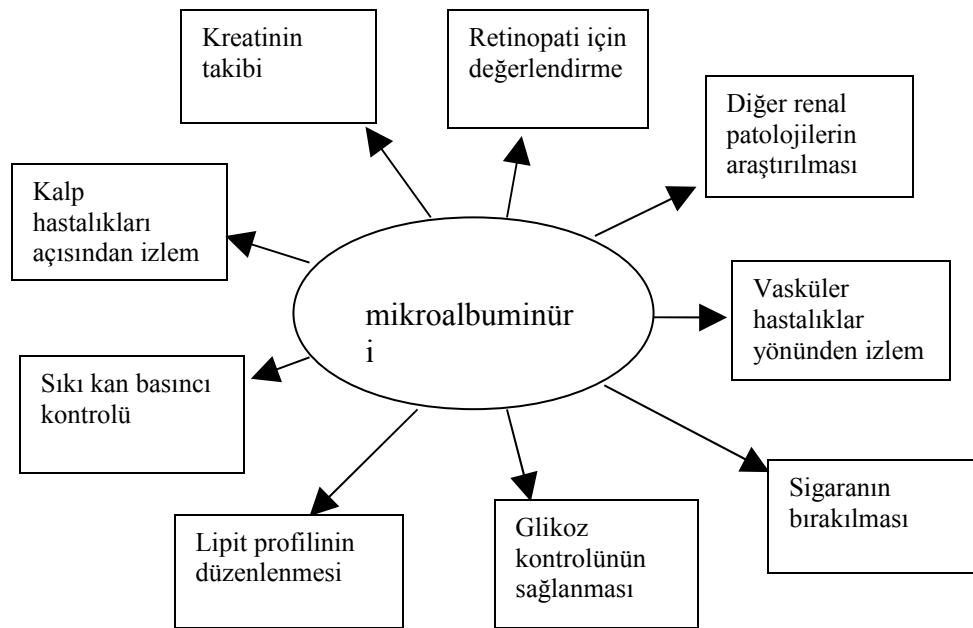
Evre 5. Son Dönem Böbrek Yetmezliği (Üremik Evre)

Tabloya SDBY hakimdir. Üremi ile birlikte sıvı retansiyonu, ödem gibi diğer komplikasyonlar da görülmeye başlar. Ağır hipertansiyon, üre, kreatinin yüksekliği vardır. Hipoalbuminemi ve yaygın ödem nefrotik sendrom ile birlikte bulunabilir. Yaşlı hastalarda kalp yetmezliği ile birlikte, otonom ve periferik nöropati görülür. Kan basıncını kontrol etmek güçleşir. Hepsinde büyük damar kalsifikasyonları (mönckeberg sklerozu) gelişir. Koroner vasküler hastalık en sık ölüm nedenidir. GFR 15- 20 ml/ dk'nın altına indiğinde hastalar renal replasman (peritoneal diyaliz, hemodiyaliz vb.) programına alınmalıdır (60).

2.2.5.Klinik tanı ve mikroalbuminüri

DN'nin en erken tanısı idrarda normal olmayan miktarda albumin (mikroalbuminüri) (≥ 30 mg/gün veya ≥ 20 μ g/dakika) görülmesi ile konur. Mikroalbuminüri prevalansı; yaş, DM süresi, glisemi düzeyi, diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin (HT, sigara içimi, hiperlipidemi, cinsiyetin erkek olması ve kısa boylu olmak gibi) bulunması, etnik köken (siyah ırk, Hispanik ve yerli Amerikalılar), böbrek hastalığı, ailede HT ve KVH varlığı ile ilişkili olarak artar. Mikroalbuminuriden DN'ye ilerleme hızı tip 1 DM için yılda % 4, tip 2 DM için yılda % 4.7'dir (61). Nefropatinin kümülatif insidansı, DM'nin 25- 30. yıllarında % 20- 30 arasındadır. Bir kez aşikar nefropati oluştuğunda herhangi bir girişim yapılmazsa GFR 2- 20 mL/ dakika/ yıl azalır. DM ve SDBY olan hastalar yüksek mortaliteye sahiptir. Kanada'da DM ile ilişkili SDBY'de üç ve beş yıllık yaşam süreleri sırasıyla % 49 ve % 33 olarak bulunmuştur (62).

Tip 2 DM’li hastaların tanı konulmasından ortalama sekiz yıl önce diyabetik olduğu düşünülmektedir (63). Tanı aldıktan kısa bir süre sonra ise birçoğunda mikroalbuminuri ve aşikar nefropati tespit edilir. Tip 2 DM’li hastalarda, KVH’lara bağlı ölümler sonucunda SDBY insidansı düşük bulunmuştur (64). Herhangi bir girişim yapılmazsa mikroalbuminürik tip 2 DM’li hastaların % 20-40’ı aşikar nefropatiye ilerler. Bunların sadece % 20’si SDBY’ye ilerleyecektir. Bir kez GFR düşmeye başladığında düşüş hızında tip 1 ve tip 2 DM arasında önemli bir fark olmayabilir. Bununla birlikte, yaşlı tip 2 DM’li hastalarda eşlik eden KVH’ye bağlı ölümler nedeniyle, erken dönem nefropatinin SDBY’ne ilerlemesi daha yavaş olabilir. Mikroalbuminüri, nefropatinin en erken belirteci olduğu gibi tip 1 ve tip 2 DM’li hastalarda kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin de belirleyicisidir. Bu nedenle mikroalbuminüri varlığı, mümkün olabilecek vasküler hastalıkları taramak ve tüm kardiyovasküler risk faktörlerinin azaltılması için bir endikasyondur. Mikroalbuminüri saptanan hastanın rutin izlemi şekil 2 de şematize edilmiştir.



Şekil 2. Mikroalbuminuri saptanan hastanın rutin izlemi

Tip 1 DM’li hastalarda mikroalbuminuri taramasına tanı aldıktan beş yıl sonra, tip 2 DM’lilerde ise tanıdan hemen sonra başlanmalıdır. İlk taramadan sonra veya önceden gösterilen mikroalbuminuri yokluğunda taramalar yıllık yapılabilir. Bu şekilde tedaviye yanıt ve hastalığın progresyonu gözlenir. Tarama üç şekilde yapılır (Tablo 5) (65).

1. Spot idrarda (sabah ilk idrar) albumin/kreatinin ölçümü
2. Yirmidört saatlik idrarda (altın standart)
3. Dört saat veya gece boyunca toplanan idrarda

Tablo 5. Albumin exresyonunun tanımları

Sınıflandırma	Spot idrar ($\mu\text{g}/\text{mg}$)	24 saatlik idrar ($\text{mg}/24$ saat)	Belirli bir zaman ($\mu\text{g}/\text{dk}$)
Normal	<30	<30	<20
Mikroalbuminüri	30-299	30-299	20-199
Klinik albuminüri	≥ 300	≥ 300	≥ 200

Kısa Kısa süreli hiperglisemiler, egzersiz, idrar yolları infeksiyonu, piyüri, hematüri, belirgin HT, kalp yetmezliği ve akut ateşli hastalıklar geçici idrar albumin ekskresyonu yükselmesi yapabilirler. Kan glikoz seviyesi mikroalbuminüri gelişmesinde en önemli faktörlerden birisidir. Tip 1 ve tip 2 DM’li hastalarda yapılan çalışmalarda, iyi glisemik kontrol ile mikroalbuminurinin dolayısıyla da DN’nin başlamasının önlenilebileceği veya geciktirilmesinin sağlanabileceği gösterilmiştir. Retrospektif bir çalışmada, mikroalbuminüri ve retinopati için eşik HbA1c değeri % 8 olarak gösterilmiştir (66).

Böbrek biyopsisinin yeri: DN’si olan hastaların çoğunda böbrek biyopsisi tanıyı kesinleştirmek için gerekmez. Beş ile 10 yıldır DM’u ve eşlik eden retinopatisi olan tip 1 DM’li hastalarda, üriner albumin ekskresyonu (ÜAE) > 300 mg/gün olduğunda biyopsi yapılırsa, DN’nin histopatolojik değişiklikleri, hastaların > % 98’inde görülür (67). Tip 2 DM’li hastalarda biyopsi tartışma konusudur. Bir çalışmada 580 tip 2 DM’li hastanın böbrek biyopsisi incelendiğinde sadece %12’sinde proteinürinin nedeni diyabet dışında bulunmuştur (68). DM’nin kısa

sürelili olması ve retinopatinin eşlik etmemesi DM dışındaki renal hastalıkları düşündürür.

2.2.6. Önlenmesi ve Tedavisi

Tedavi ve önlem; primer (normoalbuminürik olan risk altındaki tüm hastalar), sekonder (mikroalbuminürik diyabetik hastalar) ve tersiyer (aşikar DN'li hastalar) olarak planlanır (22).

Glisemik kontrolün temini: UKPDS'de tip 2 DM'li hastalarda sıkı kan şekeri kontrolü ile mikroalbuminuride % 33 oranında azalma elde edilmiştir. Bu çalışmada, sıkı kan glikozu kontrolü ile nefropatinin oluşması ve progresyonunun gecikmesinin sağlanabileceği gösterilmiştir (69).

Hipertansiyonun agresif kontrolü: Kan basıncı kontrolünde amaç verilen antihipertansif tedaviyle sadece yüksek kan basıncını düşürmek değil renal korumayı da sağlamaktır. Hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı yüksekliği DN gelişimini hızlandırır. Yoğun antihipertansif tedavi GFR'deki düşmeyi büyük ölçüde azaltır. Tip 2 DM'de bireylerin çoğunda mikroalbuminüri başlamadan önce HT vardır. Bununla birlikte mikroalbuminüri, özellikle kardiyovasküler morbidite ve mortalite ve ilerleyici böbrek hastalıkları için yüksek risk taşıyan bir alt grubu tanımlar. Tip 1 DM'li hastalarda HT genellikle DN'den dolayı oluşur ve mikroalbuminurinin geliştiği dönemde belirir. Tip 2 DM'de ise HT, hastaların 1/3'ünde tanı anında vardır. Tip 2 DM'li hastalarda HT, DN ile ilişkili olabileceği gibi eşlik eden esansiyel HT veya diğer sekonder HT nedenlerinden biri ile de ilişkili olabilir.

Antihipertansif tedavinin birincil amacı ≥ 1 g/ gün proteinürisi olan DM'li hastalarda kan basıncını $< 125/ 75$ mmHg'ya düşürmektir. HT'de başlangıç tedavisinin en önemli yönü kilo vermek, tuz ve alkol alımını azaltmak ve egzersiz yapmak gibi yaşam tarzı değişiklikleridir. DN'li hastalarda tedavide seçilecek ilk ilaç grupları ACE inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) olmalıdır. Eğer dört-altı haftada yeterli kan basıncı düşüklüğü sağlanamazsa diğer

gruplardan ilaçlar eklenebilir. Tedavi değişiklikleri, sıvı fazlalığı, vasküler hastalıklar gibi bireysel faktörler göz önüne alınarak yapılmalıdır.

Birçok çalışmada ACE inhibitörlerinin, diğer antihipertansiflerle eşit miktarda kan basıncı düşüklüğü sağladığı ancak mikroalbuminuri düzeylerini, dolayısıyla böbrek hasarını daha anlamlı oranda azalttığı, normotansif tip 1 ve hipertansif tip 2 DM'li hastalarda mikroalbuminüri progresyonunu azalttığı gösterilmiştir (69). Bir çalışmada ACE inhibitörlerinin plasebo ile karşılaştırıldığında nefron ekspresyonunu arttırdığı, bu artışın ise proteinüri ile negatif yönde ilişkili olduğu gösterilmiştir (70).

ARB'ler, AT-I reseptörlerini bloke ederek vazokonstrüksiyonu ve AT-II'nin doku üzerindeki etkilerini inhibe ederler. RENAAL ve IDNT çalışmalarında sırasıyla losartan ve irbesartanın tip 2 diyabeti bulunan aşikar nefropatili hastalarda serum kreatininin iki katına çıkması, SDBY başlangıcı ve mortalite üzerine etkisi, IRMA-2'de ise irbesartanın tip 2 DM'li hastalarda mikroalbuminuriden makroalbuminuriye ilerleme üzerine etkisi araştırılmıştır (71, 72). Bu üç çalışmada, ARB'lerin renin anjiyotensin sistemini inhibe eden konvansiyonel tedavilerle karşılaştırıldığında bazal proteinüriyi % 33-38 oranında azalttığı rapor edilmiştir. RENAAL ve IDNT çalışmalarında ARB'lerin serum kreatinin düzeylerinin ikiye katlanmasını engellediğı ve böbrek fonksiyon kaybını yavaşlattığı görülmüştür. Ancak tüm nedenlerden ölümlere bakıldığında istatistiksel fark saptanmamıştır. IRMA-2'de ARB ile mikroalbuminuriden makroalbuminuriye ilerlemenin azaldığı rapor edilmiştir.

Diyetteki protein miktarı: Hayvan çalışmalarında diyetdeki protein alımının kısıtlanmasının; hiperfiltrasyonu, intraglomeruler basıncı ve böbrek hastalığındaki ilerlemeyi azalttığı gösterilmiştir. Günümüzde genel fikir, aşikar nefropatili hastalarda 0.8 g/kg/gün ile protein sınırlandırılması yönündedir.

Diğer: Diğer tedavi yöntemleri arasında sodyum ve fosfor kısıtlanması, radyokontrast maddelerden kaçınmak veya öncesinde hastayı iyi hidrate etmek sayılabilir. SDBY'de ise hemodiyaliz, sürekli ayaktan periton diyalizi, böbrek ve pankreas transplantasyonu yapılabilir.

Nefropatisi olan diyabetik hastaların aterosklerotik komplikasyonlara eğilimli ve sıklıkla yüksek düzeyde aterojenik plazma lipid profiline sahip oldukları bilinmektedir. Bu nedenle lipid düzeyleri yakından izlenmeli, diyet uygulamaları dışında statin ve fibratların erken dönemde kullanılması önerilmektedir (73).

Son Dönem Böbrek Yetmezliğinin Tedavisi

Diyabetik nefropati özenle tedavi edilmezse GFR'de 7- 14 ml/ dk/yıl azalma beklenir. Sıkı glisemik kontrol ve ACE-İ'lerinin kullanımı bu azalmayı 3- 5 ml/ dk/ yıl düzeylerine indirebilir. Üreminin başladığını belirten bulgular genellikle diyabetik bulgular ile örtüşerek tabloyu daha karmaşık hale getirir. Diyabetik otonom nöropati bulantı ve kusmaya yol açtığına üremik döneme işaret edebilir. Üremi ve diyabete sekonder gelişen komplikasyonlar ayırt edilemediğinden, diyabetik hastalar sıklıkla daha erken dönemde diyalize alınırlar. Non-diyabetikler genellikle 10 ml/ dk, diyabetik hastaların ise 15- 20 ml/ dk düzeylerinde diyalize alındıkları bildirilmiştir (74).

2.3. DİABETTE PERİFERİK ARTER HASTALIĞI

Alt ekstremitte periferik arter hastalığı (PAH) diyabetik ve nondiyabetik kişilerde iyileşmeyen ülserasyon, ağrı ve amputasyonun en önemli nedenlerinden biridir. Diyabette PAH sıklığında 4 kat artış söz konusu olmasına rağmen hastaların çoğu asemptomatiktir (75, 76). Hastaların sadece küçük bir kısmı PAH'ın klasik semptomu olan intermitant kladikasyo ile doktora başvurmaktadır. Diyabetik hastaların % 15' i yaşamları boyunca ayak ülserlerinden etkilenir. Bundan dolayı özellikle 50 yaş ve üzeri hastalarda semptomların değerlendirilmesi ve ayak bileği-kol basınç indeksini de (ABI) içeren fizik muayene önem taşır (77).

Diyabet varlığında kladikasyo riskinde 2- 3 katlık artış, PAH sıklığında 4 kat artış görülmekle birlikte; bu hastalarda yaş ve diyabet süresi ile risk daha da artmaktadır (75,76). Diyabet tanısı alındıktan sonraki ilk yıl PAH semptomları %5

oranındayken, 12 yıllık takipte bu oranın % 23'e çıktığı görülmüştür (78). Toplum çalışmalarında, diyabetiklerin % 10' unda nabız defisiti olduğu, yaklaşık % 20-30' unda ise nabızların alınmadığı saptanmıştır. Kritik iskeminin, iyileşmeyen ülserasyonlu olguların % 62' si ile ilişkili olduğu ve yine amputasyonların % 46' sına yol açan faktör olduğu belirlenmiştir (76). Diyabetik hastalarda alt ekstremitte amputasyonlarında 40 katlık risk artışından söz edilirken % 50'sinden fazlasında ilk amputasyondan sonraki 5 yıl içinde ikinci bir amputasyon gerekebilmektedir. Diyabetik hastaların % 15' i yaşamları boyunca ayak ülserlerinden etkilenmektedir (77). Periferik vasküler hastalığın önlenmesi ve tedavisi ile ilgili önemli gelişmeler olmasına rağmen, diyabet kritik bacak iskemisi gelişimi ve komplikasyonları için kardiyovasküler risk faktörü olmaya devam etmektedir. Tüm bu veriler dikkate alındığında diyabetik hastalarda PAH dikkat edilmesi gereken ve saptandığında da erken önlemler alınması gereken bir sorundur (5).

2.3.1.Risk Faktörleri ve Korunma

PAH için risk faktörleri olarak bilinen diyabet, hipertansiyon, sigara, hiperlipidemi, obezite ve aile öyküsü gibi durumlar mutlaka değerlendirilmelidir (79). Bu hastalarda fibrinojen, homosistein, apolipoprotein B, lipoprotein a, CRP yüksekliği ve plazma viskozitesinde artış ek risk faktörleridir (80).

PAH'ın ortaya çıkışının önlenmesi veya geciktirilmesi; sigarayı bırakma, kan şeker regülasyonu, hiperlipidemi ve hipertansiyonun kontrol altına alınması, ideal ağırlığın sürdürülmesi ve rutin uygun egzersizleri içerecek şekilde risk faktörlerinin ortadan kaldırılmasıyla başarılabilir. Gerektiğinde invaziv olmayan testlerin yapılmasını da içerecek şekilde rutin klinik arteriyel muayene risk altındaki hastaları belirler ve böylece bu hastalar daha dikkatli bir biçimde izlenebilir veya bu konuda uzman bir hekime sevk edilebilir (76).

Diyabetik PAH'ın Özellikleri

Diyabetik PAH, diyabetik olmayan PAH'a göre daha sık görülmekte, daha genç yaşta oluşmakta ve daha hızlı bir şekilde ilerlemektedir. Nondiyabetik erkeklerde PAH kadınlara göre daha sık olarak görülüyorken diyabetiklerde iki

cinsiyette de eşit sıklıkla görülür. Her ne kadar arterosklerozun patolojik değerlendirilmesi diyabetik ve nondiyabetik hastalarda benzer olsa da, diyabetik PAH'ın birçok ayırt edici karakteristik özelliği vardır. Nondiyabetik bireylerde sıklıkla aort, iliak ve femoral damarların tutulumu görülüyorken; diyabette, periferik tıkaçıcı arteriyel hastalık primer olarak tibial ve peroneal arterleri tutma eğilimi göstermektedir ve ayak arterleri (dorsalis pedis, posterior tibial ve plantar) genellikle korunmaktadır (79). Kollateral gelişimi diyabetiklerde kötüdür ve bu hastaların damar düz kas hücrelerinde dejenerasyon ve kalsiyum depolanması görülmektedir (78). Diyabetiklerde ayağın revaskülarizasyonuna engel olan tıkaçıcı mikroarteriyel hastalık bulunmamaktadır ve bu durumun yanlış bilinmesi hastaya uygun olmayan arteriyel bakım yapılmasına neden olmaktadır (79).

PAH alt ekstremitte ve ayak arteriyel perfüzyonunun azalmasına neden olmaktadır. Ekstremitte ülserasyonuna ve yara iyileşmesinin bozulmasına katkıda bulunmakta ve enfeksiyonlu bölgeye oksijen, besin maddeleri, doğru immün yanıt unsurları ve antibiyotiklerin ulaşmasını geciktirerek enfeksiyonla mücadele etme yeteneğini azaltmaktadır. Revaskülarizasyon işlemleri ekstremitteyi tehdit eden iskemisi olan diyabetik hastalar için alternatif sunmaktadır ve her amputasyon düşüncesi öncesinde göz önünde bulundurulmalıdır (76).

Diyabetiklerde sık olarak mikroarteriyel disfonksiyon (diyabetiklerde yaşlanmanın erken evrelerinde başlayan arteriyol ve kapilleri tutan tıkaçıcı olmayan bozukluk) gelişmektedir. Sklerozla (bazal membran kalınlaşması) birlikte endotel hasarına yol açan artmış mikro-arteriyel basınç ve akım vardır. Sonuç, vazokonstriktör yanıtın ortadan kalkmasını içeren otonom regülatuar fonksiyon kaybıyla birlikte kapiller kapasitenin sınırlı hale gelmesidir. Lökosit migrasyonu engellenir ve oksijen difüzyonu bozulur; böylece oksijen kullanımı azalır. Otonom nöropati ile ilişkili artmış arteriyovenöz şant, ısı ve inflamasyona karşı hiperemik yanıtın bozulması, postural vazokonstriktör yanıtın kaybolması, ödem oluşumuna neden olan artmış kapiller geçirgenlik ve diğer nörojen regülatuar yanıtların azalması veya kaybolması gibi faktörlerin her biri diyabetlinin hasara karşı uygun veya olması gereken sırada yara iyileşmesi yanıtını bozmaktadır (79). DM'li hastalarda PAH'nın özellikleri tablo 6'da görülmektedir (81).

Tablo 6. DM'lu Hastalarda PAH'ın Özellikleri

-
- Daha sık görülür.
 - Daha genç yaşlarda başlar.
 - Cinsiyet farkı yoktur.
 - Hızlı bir şekilde ilerler.
 - Multisegmentaldir.
 - Daha çok distali tutar.
 - Derin femoral arterleri ve diz altındaki arterleri daha kapsamlı olarak tutar.
 - Süperfisiyal femoral arterde tıkanma yaparak derin femoral arterde kollateral oluşum bozukluğuna neden olabilir.
-

2.3.2. Semptom ve Bulgular

PAH erken tanısını önemli kılan iki sebep miyokard infarktüsü ya da inme için yüksek riske sahip hastalarda semptomatik ya da asemptomatik PAH olması; PAH'ın fonksiyon ve doku kaybına yol açmasıdır (80).

Bacak kaslarında ağrı ve sızı nedeniyle belli bir mesafe yürüyememe şeklinde ifade edilen kladikasyo PAH'ın en erken semptomudur ve yürürken ağrı ve duraklama ile karakterizedir. Sıklıkla baldırda başlar ve oklüzyon lokalizasyonuna bağlı olan kas gruplarını tutar (78). Majör arter tıkanıklığı veya hemodinamik açıdan önemli stenozu olan hastaların klinik tablosu aktivite düzeylerine ve kollateral yolların açık olup olmamasına göre değişir. Stenoz ya da blokaj genellikle etkilenen kas grubu ile belirlenir ve genellikle seviye yukarıdadır. Yürürken önemli boyutta ayak ağrısı olan hastalarda genellikle tibial/peroneal arter hastalığı mevcuttur; baldır kladikasyosu olan hastaların genellikle süperfisiyel femoral arter hastalığı vardır ve gluteal bölge, kalça veya

uyuluk kladikasyonu olan hastalarda aort ve iliak arterleri tutan vasküler hastalık mevcuttur (79).

PAH kötüleştikçe, giderek istirahatte ağrı oluşur, genellikle ayak kaslarında istirahat halindeyken veya geceleri ortaya çıkan derin ağrı şeklinde tarif edilir ve hastanın rahatlaması için narkotikler gerekebilir. İstirahat ağrısı sıklıkla oturmakla rahatlar; sandalyede uyuyan bu hastaların bacaklarında ödem oluşur. PAH olanlarda soğuk ayaklar genel bir komplikasyondur. Soğuk ayaklar diyabetiklerin ısıtıcı kullanmasına yol açar ve bu durumda hissi azalmış ayaklarda yanıklar gelişebilir.

PAH' ı olan hastaların muayenesinde azalmış veya alınamayan nabız (tutulan bölgeye göre) mevcuttur. İskemik ayak hastalarında femoral nabızın varlığı genel bir bulgudur. Elevasyonla ayağın renginin solması önemli bir iskemi işaretidir. Hasta ayaklarını bağlayarak oturur ise ayağın kollateral dolaşımı yeterli ise venöz ve kapiller dolma süresi 20 saniyeden kısadır. Bu durum iskemik ekstremitede dakikaları bulur. Ayrıca sirkülasyon yetersiz ise parlak ve koyu kırmızı renk gelişebilir. Kötü kan akımı ayakta malnutrisyon ile sonuçlanabilir. Bu kendini kalınlaşmış tırnaklar, cilt altı yağ dokusunda azalma ve killarda dökülme ile gösterir ve bu durumla ilişkili olarak fungal enfeksiyon vardır.

Diyabetik nöropatinin varlığı ayak lezyonlarına yatkınlığı artırır. Diyabetik hastalarda his kusuru nedeni ile ayaklarda yaralanmalar görülebilir ve eşlik eden bozulmuş vaskülerite nedeni ile geç iyileşmeye yol açabilir. Nöropati birinci olarak sensoriyal sinirleri tutar, parestezi ve ağrıya yol açar. İleri evrelerde hasta daha az ağrı duyar ve bu durum kronik yara ve yaralanma riskini artırır. Mononöropati dışında motor sinir tutulumu sık değildir. Bu durum kas atrofisi ile sonuçlanır. Kas atrofisi aynı zamanda bacağın alt kısımlarını da etkileyebilir ve bu durum venöz ülserle predispozisyon oluşturur. Otonomik nöropati terlemeyi azaltır. Bu durum ince ve yaralanmaya müsait bir cilt oluşumuna neden olur. Kuru ayakta ağrılı çatlaklar oldukça sıktır. Ayak sirkülasyonunun regülasyonu etkilenir ve bu durum kanın arteriyovenöz şantlaşmasının artmasına yol açar (78).

“Fontaine tıkaçıcı periferik arter hastalığı” sınıflaması hastalığı aşağıdaki 4 evreye ayırmaktadır (82):

Evre I semptomsuz olup azalmış nabızlar ve $ABI < 0.9$ ile karakterizedir.

Evre II’de kladikasyo vardır.

Evre III istirahatta ağrı ile karakterizedir.

Evre IV’de lokal doku nekrozu ve ülser mevcuttur.

2.3.3.Tanı:

Hastaların çoğu PAH ile ilişkili sorunlarını dile getirmediğinden dolayı hastalar bu konuda sorgulanmalıdır. Fizik muayenede kızarıklık, solgunluk, tüylerde dökülme, distrofik tırnaklar, ciltteki kuruluk, soğukluk ve çatlaklar vasküler yetersizlik açısından fikir verdiği için not edilmelidir. Periferik nabızlar muayene edilmelidir (80). Diyabetik ayak ülseri olan hastada ülserin süresi, verilen tedaviler sorgulanmalıdır. İskemik ülserler ayağın daha distal (parmaklar, topuk) kısmında görülürler. Bu özellikleri ile yük binen bölgede görülen nöropatik ülserlerden ayrılırlar.

Periferik arter hastalığı olan kadın ve erkek hastaların sadece küçük bir kısmında intermitant kladikasyo ortaya çıkmaktadır. Diyabetik nöropati eşlik ediyorsa kladikasyo semptomları atlanabilir (75). Bunun için tek başına intermitant kladikasyo yeterli olmayıp, hastalığın tanınmasını engellemektedir. Anamnez ve fizik muayene ile PAH tanısında zorluk olan hastalarda ayak bileği-kol indeksi (ABI) güvenilir yöntem olarak kullanılabilir. Bu konu ile ilgili yapılan bir çalışmada anormal bir nabzın PAH için sensitivitesini % 77, normal bir nabzın PAH ekarte edilmesinde spesifitesini % 86 olarak ortaya koymuştur (83).

2.3.4. ABI (Ankle Brachial Index)

PAH tanısında ABI kullanımı, invaziv olmayan bir yöntem olarak klinisyenlere kolaylık sağlamıştır (84). Bu işlemde hasta 5-10 dakika supin pozisyonda dinlendikten sonra ayak bileği ve koldan sistolik kan basıncı doppler cihazıyla ve sifingomanometre kullanılarak ölçülür. Ayak bileği basıncı koldan

ölçülen basınca bölünür ve ayak bileği/kol basınç indeksi (ABI, ankle brachial index) bulunur. Normal ABI değerleri 0.9-1.5'tur (85). Şekil 3'de ABI ölçümü görülmektedir.



Şekil 3. ABI Ölçümü

Arteriyel basınçlar normal olarak aortadan uzaklaştıkça artış göstermektedir. PAH olmayan bireylerde dorsalis pedis ve posterior tibial arter basınçları brakial arter basınçlarından yüksek olup, bunlarda ABI > 1.0 olarak tanımlanmaktadır. Buna karşın alt ekstremitte arter perfüzyonunda bozukluk olanlarda alt ekstremitte arter basınçları azalmaktadır ve alt ekstremitte arter obstrüksiyonu %70 ve üzerine çıktığında, ABI değerleri 0.9 altına inmektedir. Ölçümlerde ABI'in 0.9'un altındaki değerleri anjiyografik olarak obstrüksiyonun varlığı ile dökümente edilmiştir ve PAH için %95 sensitif ve %99 spesifik olarak değerlendirilmiştir. Daha düşük ABI değerleri artan PAH şiddeti ile ilişkilidir (84).

ABI oranının ≥ 0.9 olması normal olup 0.89-0.75 arası hafif periferik damar hastalığını, 0.75-0.50 arası orta dereceli bir damar hastalığını ve < 0.50 olması ise ağır hastalığı düşündürmektedir. Ayrıca semptomatik periferik damar hastalığı olan hastaların %90'ının aynı zamanda koroner arter hastalığına da sahip olabileceğinin de bilinmesi gerekir (86). Anjiyografi ile periferik arter hastalığı olan hastalarda koroner hastalık olasılığının %90, karotid hastalık olasılığının ise %80 olduğu ortaya konulmuştur. Anjiyografik olarak PAH pozitif olan

semptomatik bireylerin tespitinde $ABI < 0.9$ sınır değerinin duyarlılık ve özgülüğü yaklaşık % 95'tir (87).

Diyabetik ve yaşı hastalarda sık olarak görülen alt ekstremite arterlerinin kalsifikasyonu ABI'in yanlış değerlendirilmesine yol açabilmektedir. Kalsifikasyon varlığında arterin tam olarak kompresyonu engellendiğinden, alt ekstremite basınçlarının yüksek ölçümüne yol açarak 1.5 üzerinde ABI değerlerine neden olmaktadır. Bu tip hastalarda ölçüm yanıltıcı olacağı için bir vasküler laboratuvarında invaziv olmayan yöntemler ile nabız- hacim dalga formları ile bu oran daha sağlıklı olarak hesaplanabilir. Hangi yöntemle olursa olsun invaziv olmayan testler klinik değerlendirmeyi tamamlayıcıdır. PAH' nın diyabette sık olması ve kardiyak ölüm riskinde artışa yol açması nedeniyle, ABI ölçümünün hastaların takibinde önemi üzerinde durulmaktadır. Diyabetik hastaların asemptomatik olmasından dolayı, ADA 50 yaş üzeri hastalarda ABI'e bakılmasını ve normale bu testin 5 yılda bir tekrarlanmasını önermektedir (84).

Periferik damar hastalığına halen olduğundan daha az tanı konmakta, diğer bir ifadeyle tanısı atlanmaya devam etmektedir. Bir derlemede, 70 yaşı üzerinde ya da 50- 69 yaşları arasında, sigara içme veya diyabet öyküsü olan 6979 hasta değerlendirilmiştir. PAH tanısı almış olan hastaların yalnızca % 79' u kendilerini tedavi eden hekim tarafından ortaya çıkarılabildiğini olup, PAH tanısı konan hastaların % 45' ine daha önceden tanı konamamıştır (88). Yol gösterici asıl prensip, diyabetik ayak sorunlarında iskemik komplikasyondan şüphelenildiğinde arteriyel konsültasyon istenmesi, arteriyografi yapılmasının gerekli olduğudur (84). Magnetik rezonans anjiyografi, karbondioksit anjiyografi ve dupleks scan kullanımı son yıllarda gündeme gelmiştir ancak PAH tanısında altın standart arteriogramdır (75).

2.3.5.Tedavi

PAH olan tüm hastalarda tedavi hedefleri şunları içermektedir :

1. Semptomları düzelterek fonksiyonel durumu iyileştirmek.
2. Revaskularizasyona gereksinimi azaltarak ekstremitayı korumak.

3. Glisemik ve lipid kontrolü yardımıyla arteriyosklerotik damar hastalığının ilerleyişini önlemek.

4. Anti-trombosit ajanlar, vazodilatörler ve statin tedavisi yardımıyla kardiyovasküler ve serebral vasküler mortaliteyi azaltmak (89).

Periferik vasküler hastalık tedavisi kardiyovasküler korunmayı da içine alacak şekilde çeşitli yaklaşımlar içerir. Örneğin sıkı kan şekeri kontrolü, kilo verme, sigarayı bırakma, dislipidemi, hipertansiyon tedavisi ve travmadan kaçınma gibi. PAH olan hastalarda sigaranın bırakılmasının kritik bacak iskemisine progresyonu yavaşlattığı gösterilmiştir (90).

En temel objektif tedavi, ayakları koruyucu önlem almaktır. Bu öneri amputasyon oranını azaltabilir. Ayaklar kuru, sıcak ve temiz tutulmalıdır. Şayet bir enfeksiyon veya lezyon bulunursa hospitalizasyon ve antibiyotik endikasyonu vardır. İyi ayak korumanın yanında sigaranın bırakılması çok hastada semptomları iyileştirebilir (78).

3-GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Olguların Seçimi

Çalışmaya Eylül 2009 – Haziran 2010 tarihleri arasında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları Diyabet polikliniğine ayaktan başvuran en az 1 yıllık tip 2 DM öyküsü olan, 35 yaş üstü 101 hasta (48 kadın, 53 erkek) dahil edildi.

3.2.Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- 1- İlave periferik arter hastalığı
- 2- Orta- ciddi konjestif kalp yetmezliği
- 3- Diyabetik ketoasidoz
- 4- Akut hastalık
- 5- Ateş
- 6- Üriner enfeksiyon
- 7- Malign hastalık
- 8- Kronik karaciğer parankim hastalığı
- 9- Kronik böbrek yetmezliği

3.3. Hasta Değerlendirmesi

Tip 2 DM tanı kriteri olarak, ADA kriterleri göz önüne alındı. Hastaların anamnezleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların özgeçmişinde hipertansiyon, dislipidemi, koroner arter hastalığı (KAH), geçirilmiş serebrovasküler olay (SVO) varlığı sorgulandı.

Hastalarda periferik arter hastalığının semptomları sorgulandı.

DM süresi, varsa hipertansiyon, SVO ve KAH süresi, diyabet tedavisi açısından kullandığı ilaçlar, antihipertansif ilaç kullanımı, ASA ve antilipidemik ilaç kullanımı, sigara içimi tüm olgularda sorgulanıp kaydedildi.

Abdominal obezite açısından vücut kitle indeksi (VKİ) ve bel kalça oranı (BKO) ölçüldü.

Ayakta nabız alınıp alınmadığı ve trofik değişikliklerin varlığı incelendi.

Glisemik kontrolü ve nefropati derecesini değerlendirmek için bir gün önce fiziksel aktiviteleri kısıtlanan hastalardan 12 saatlik açlık sonrası sabahın erken saatlerinde ilk idrar ve venöz kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinde açlık kan glukozu, tokluk kan glukozu, hemoglobin A1c, total kolesterol, trigliserit, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, kan üre azotu, kreatinin, ürik asit, CRP, total insülin, C-peptit, Lipoprotein A, spot idrarda albumin ve kreatinin düzeyleri not edildi. Kreatinin klirensleri ve proteinüri miktarları hesaplandı.

8 MHz problu sürekli Doppler cihazı (Echo Sounder ES-101 EX) kullanılarak ABI hesaplandı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara bilgilendirilmiş hasta onay formu imzalatıldı.

3.4.Biyokimyasal parametreler

Açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, BUN spektrofotometrik, hemoglobin A1c, lipoprotein A, total kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, kreatinin, ürik asit, spot idrarda kreatinin kalorimetrik, spot idrarda mikroalbumin immunotürbidimetrik olarak Roche'un Cobas kitleri ve bu kitlere uyumlu Cobas c 501 cihazı kullanılarak değerlendirildi.

Total insülin, C-peptit düzeylerinde ise Roche Cobas kitleri ve bu kitlere uyumlu Cobas e 601 cihazı kullanıldı.

CRP; Dade bahring bn Prospec cihazında, Simens Cardio phase hs-CRP kiti kullanılarak nefolometrik yöntemle ölçüldü.

3.5.Kan basıncı ölçümü

Hastalar 5 dakika dinlendikten sonra oturur pozisyonda iken sağ koldan en az 3 dakika arayla Erka marka tansiyon ölçüm cihazıyla 2 ölçüm yapılarak, ortalama kan basıncı değeri hesaplandı.

3.6.Vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplaması

Ayakkabısız olarak boy ve vücut ağırlığı ölçümleri yapılan hastaların vücut kitle indeksi (VKİ) aşağıdaki formül ile hesaplandı:

Quetelet İndeksi= vücut ağırlığı (kg) / metre cinsinden boy uzunluğunun karesi (m²)

Tüm olgular Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre VKİ açısından şöyle sınıflandırıldı: < 18.5 zayıf, 18.5- 24.9 normal, 25.0- 29.9 fazla kilolu, 30- 39.9 obez, > 40 morbid obez.

3.7.Bel kalça oranı (BKO) hesaplaması

Bel ve kalça ölçümleri şerit metre ile gerçekleştirildi. Bel çevresi arkus kostarum ile processus spina iliaca anterior posterior (superior) (ön üst iliak çıkıntı) arasındaki en dar çap, kalça çevresi ise arkada gluteus maksimus'un önde ise simfiz pubis'in üzerinden geçen en geniş çap olarak kabul edildi. Ölçümlerde kullanılan şerit metrenin yere paralel olmasına, cilde baskı yapmamasına dikkat edildi. Bel çevresi ölçümü, hastaya nefes verdirdikten sonra gerçekleştirildi. Ölçülen bel oranı kalça oranına bölünerek değer hesaplandı. BKO oranı erkeklerde > 0.8; kadınlarda > 0.9 olduğunda santral obezite lehine değerlendirildi.

3.8.Kreatinin klirensi hesaplaması

Kreatinin klirensinin değerlendirilmesinde Cockcroft-Gault Formülü (kreatinin klirensi= [(140- yaş) X ideal vücut ağırlığı] / [72 X serum kreatinini (mg/dl)], kadınlar için X 0.85) kullanıldı.

3.9.Albuminuri değerinin hesaplanması

Rutin idrarında infeksiyon bulgusu olmayan ve 48 saat içerisinde ağır egzersiz yapmamış hastaların sabah spot idrarında, albumin ve kreatinin düzeylerine bakıldı. Albumin/ kreatinin oranı için 0-30 µg/mg arası normoalbuminüri, 30-300 µg/mg arasında olan değerler mikroalbuminüri, 300 µg/mg üstü değerler ise makroalbuminüri olarak değerlendirildi.

3.10.Ankle-Brachial Indeks (ABI) ölçümü

Hasta istirahat halinde ve yatar pozisyonda iken her iki ayak bileğinin hemen üzerine manşon yerleştirilerek yeterli basınca şişirildikten sonra, Doppler ile tibialis posterior ve dorsalis pedis arterlerinden sistolik kan basıncı ölçümleri yapıldı. Hasta aynı pozisyonda iken ölçüm her iki kolda da tekrarlandı ve brakial arter sistolik kan basıncı ölçüldü. Her bir ölçüm en az 3 dakika ara ile 2 kez tekrarlandı ve ortalaması alındı. Elde edilen bu sistolik kan basıncı değerlerinden her bir taraf için en yüksek olanı, her iki taraftan en yüksek kol kan basıncı değerine oranlanarak sağ ve sol ABI değeri elde edildi. Sağ ve sol ayak bileğinden hesaplanan ABI'lerden daha düşük olanı analizde kullanıldı. ABI oranının > 0.9 olması normal, 0.9-0.75 arası hafif periferel damar hastalığı, 0.75-0.50 arası orta dereceli damar hastalığı ve < 0.50 olması ise ağır dereceli damar hastalığı olarak kabul edildi.

3.11.İstatistiksel Analiz

Çalışmada kullanılan kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde Ki-Kare testleri kullanıldı (2x 2 biçimindeki tablolarda 5'den küçük beklenen değer olması halinde Fisher kesin ki- kare testi kullanıldı). Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile ifade edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilks normallik testi ile incelendi. Normal dağılım göstermeyen bazı değişkenlere logaritmik dönüşüm uygulandı ve normal dağılım sağlandı. Sürekli değişkenlerin $ABI \leq 0.9$ ve $ABI > 0.9$ grupları arasındaki karşılaştırmalarda normal dağılım gösterip göstermediğine göre bağımsız iki örneklem t testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama (Ort) ve standart sapma

(SS) ile ifade edildi. İstatistiksel olarak, p değerleri 0.05'in altında hesaplandığında önemli kabul edildi. Hesaplamalar hazır istatistik yazılımı ile yapıldı. (PASW ver.18, ID: 33478001 SPSS inc. Chicago, IL)

3.12. Etik kurul onayı

Bu alışma Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 17-09-2009 tarih ve 2009/67 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

4.BULGULAR

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç hastalıkları Diyabet polikliniğine Eylül 2009 –Haziran 2010 tarihleri arasında başvuran tip 2 DM tanısı almış ortalama yaşı 56 ± 9 yıl olan 101 (53 erkek, 48 kadın) hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastalardan 35 (% 34.7)'i aktif sigara içicisiydi (23.6 ± 11.65 paket/yıl). Hastaların ortalama diyabet süresi 9.12 ± 5.61 yıldır. Hastaların 68 (% 67.32) 'inde hiperlipidemi, 57 (% 56.4)'sinde hipertansiyon mevcuttu. Ondokuz (% 18.8) hastada ASKH öyküsü mevcuttu. PAH'nın mevcudiyetine yönelik hasta sorgulamasında; 33 hastanın (% 32.67) yürürken bacaklarında ağrı yakınması olduğu öğrenildi.

Fizik muayenelerinde sistolik ve diyastolik kan basınçlarının ortalamaları sırasıyla 145 ± 24.43 ve 85 ± 13 mmhg idi. Hastaların ortalama VKİ ve BKO oranları sırasıyla 30.43 ± 4.22 ve 0.92 ± 0.07 olarak saptandı. Ayrıca hastaların 11 (% 10.89) 'inde palpasyon ile ayak dorsalinde nabız yoktu. Yirmi (% 19.8) hastada ise ayakta trofik değişiklik mevcuttu.

Hastaların 57 (% 56.4)'si oral antidiyabetik, 15 (% 14.9)'i insülin ve 29 (% 28.7)'u da hem oral antidiyabetik hem de insülin kullanmaktaydı. Hiperlipidemik hastaların 43 (% 42.6)'ü lipid düşürücü ilaç kullanmaktaydı. Hipertansif hastaların 5 (% 8.8)'i antihipertansif ilaç kullanmazken, 15 (% 26.3)'i ACEİ, 32 (% 56.1) 'si ARB ve 5 (% 8.8)'i de diğer grup antihipertansif ilaç kullanmaktaydı. Ayrıca, hastaların 40 (%39. 6'sı)'ı ASA kullanmaktaydı.

Hastaların laboratuvar verileri tablo- 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Çalışma hastalarının laboratuvar bulguları

Laboratuvar parametreleri	Sonuçlar*
Açlık kan şekeri (mg/dl)	173.49±62.95
Tokluk kan şekeri (mg/dl)	274.30±91.49
Hemoglobin A1c (%)	8.64±1.75
Total kolesterol (mg/dl)	199.03±48.04
Trigliserit (mg/dl)	167.14±80.62
HDL kolesterol (mg/dl)	44.02±10.70
LDL kolesterol (mg/dl)	121.35±39.85
BUN (mg/dl)	15.24±9.60
Kreatinin (mg/dl)	0.76±0.16
Ürik asit (mg/dl)	4.31± 1.32
CRP (mg/L)	4.67±3.54
Total insülin (µIU/ml)	14.47±40.96
C peptit (ng/ml)	2.41±1.11
Lipoprotein a (gr/L)	0.19±0.15
Albuminüri (µg/mg)	47.08±105.53
ABI	1.01±0.12

* Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Hastalar ABI değerlerine göre iki gruba ayrıldı. ABI>0.9 olanlar grup 1, ABI≤0.9 olanlar grup 2 olarak adlandırıldı. Grup 1’de 85 (45 erkek, 40 kadın), grup 2’de 16 (8 kadın, 8 erkek) hasta vardı. Grup 1’in yaş ortalaması 56±9 yıl, grup 2 nin yaş ortalaması ise 59±6 yıldır.

Gruplar yaş (p= 0.146) ve cinsiyet (p= 0.521) açısından benzerdi. Grup 1 hastalar 25±11 paket/ yıl, grup 2 hastalar ise 20±13 paket/ yıl sigara kullanmaktaydılar ve bu yönden de aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p= 0.132).

Grup 1’deki hastaların 5 (% 5.9)’inde, grup 2’deki hastaların ise 6 (% 37.5)’sında ayakta nabız alınmıyordu (p= 0.002). Grup 1’deki hastaların 13 (%

15.3)'ünde, grup 2'deki hastaların ise 8 (% 50)' inde ayakta trofik değişiklik mevcuttu ($p= 0.004$).

Grup 2'nin diyabet süresi (14 ± 5 yıl) grup 1'e (8 ± 5 yıl) göre anlamlı olarak daha uzundu ($p< 0.001$).

Her iki grup, sistolik ve diastolik kan basınçları açısından karşılaştırıldığında; grup 2'de her iki basınç ortalama değerleri anlamlı derecede yüksekti. (sistolik kan basıncı ortalamaları 168 ± 21 , 140 ± 23 mmHg, $p<0.001$; diastolik kan basıncı ortalamaları 91 ± 10 , 84 ± 13 mmHg, $p=0.03$)

Grup1 ve 2 arasında VKİ değerleri (30.29 ± 4.39 ve 31.18 ± 3.38 ; $p=0,44$) açısından anlamlı farklılık saptanmaz iken, grup 2'nin BKO ortalaması (0.95 ± 0.08) grup 1 den (0.91 ± 0.07) anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0.049$).

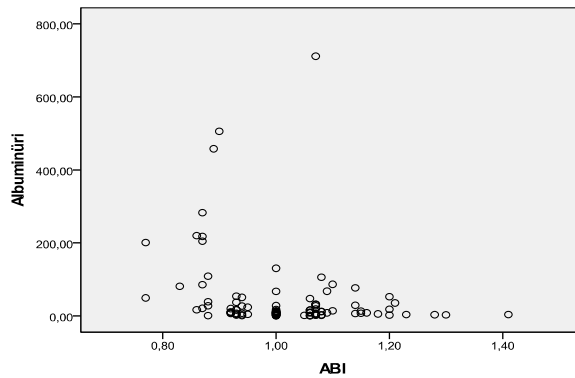
Grup 1 ve 2 nin laboratuvar verileri tablo-8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Grupların laboratuvar verileri açısından karşılaştırılması

Laboratuvar parametreleri	Grup 1 ABI>0.9	Grup 2 ABI≤0.9	p
---------------------------	-------------------	-------------------	---

	(n=85)	(n=16)	
Açlık kan şekeri (mg/dl)	170.62±61.91	188.75±68.29	0.293
Tokluk kan şekeri (mg/dl)	274.21±91.47	274±91.47	0.981
Hemoglobin A 1c (%)	8.65±1.74	8.61±1.87	0.943
Total kolesterol (mg/dl)	196.72±46.31	211.31±56.46	0.268
Trigliserit (mg/dl)	156.89±71.91	221.62±103.01	0.003
HDL-kolesterol (mg/dl)	44.78±10.51	40.00±11.17	0.101
LDL- kolesterol (mg/dl)	120.16±39.88	128.14±40.31	0.477
BUN (mg/dl)	14.18±3.98	20.89±22.03	0.243
Kreatinin (mg/dl)	0.75±0.15	0.77±0.20	0.662
Ürik asit (mg/dl)	4.21± 1.18	4.81±1.86	0.230
CRP (mg/L)	4.75±3.77	4.24±1.88	0.604
Total insülin (µIU/ml)	15.31±44.58	9.99±5.57	0.636
C-peptit (ng/ml)	2.44±1.18	2.28±0.72	0.600
Lipoprotein A (gr/L)	0.18±0.15	0.21±0.15	0.471
Albuminüri (µg/mg)	26.26±78.94	157.69±154.43	0.004

101 hastanın 76 (% 75,2)' sı normoalbuminürik (ACR< 30µg/ mg) , 22 (% 21,8)'si mikroalbuminürik (ACR: 30.0-299.9 µg/mg) ve 3 (% 3)'ü de makroalbuminürik (≥ 300.0 µg/mg). Makroalbuminürik hasta sayımız çok az olduğundan, mikroalbuminürik ve makroalbuminürik hastalar albuminürik hastalar (n= 25) adı altında toplandı. Normoalbuminürik hastaların % 7.9 (n= 6)'unda, albuminürik hastaların ise % 40 (n= 10)'nda ABI ≤ 0.9 idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p< 0.001).



Şekil 4.ABI ve albuminüri arasındaki ilişki

Pearson-Korelasyon testi ile tüm değişkenler arasındaki korelasyonlar incelendi. ABI ile sistolik ($r = -0.455$, $p < 0.001$) ve diastolik ($r = -0.312$, $p = 0,001$) kan basınçları, trigliserit ($r = -0.286$; $p = 0,004$) ve albuminüri ($r = -0.241$; $p = 0.015$) düzeyleri arasında anlamlı düzeyde negatif korelasyon bulunurken (şekil 4), ABI ile yaş arasında korelasyon saptanmadı ($r = -0.041$; $p = 0.681$). Ayrıca diyabet yılı ile albuminüri düzeyleri arasında pozitif korelasyon mevcuttu ($r = 0.276$; $p = 0.005$).

Tablo 9. ABI değerinin nonparemetrik değişkenlerle korelasyonu

Değişkenler	ABI	
	Korelasyon katsayısı (r)*	p değeri
Cinsiyet	-0.022	0.831
Antidiabetik ilaç kullanımı	0.109	0.280
Antihipertansif ilaç kullanımı	0.198	0.047
Lipid düşürücü ilaç kullanımı	0.010	0.918
ASA kullanımı	0.037	0.715
Sigara kullanımı	0.140	0.163
SVO öyküsü	-0.043	0.667

ASKH öyküsü	0.346	≤0.001
Yürürken bacaklarda ağrı	0.276	0.005
Ayakta nabız varlığı	-0.371	≤0.001
Ayakta trofik değişiklik	0.312	≤0.001

* Spearman Korelasyon Testi

Tablo 10.ABI değerinin diğer değişkenlerle korelasyonu

* Pearson Korelasyon Testi

Değişkenler	ABI	
	Korelasyon katsayısı (r)*	p değeri
yaş	-0.041	0.681
sigara yılı	0.109	0.532
diyabet yılı	-0.126	0.209
VKİ	-0.02	0.846
BKO	-0.186	0.062
serum kreatinin (mg/dl)	-0.04	0.662
HbA1c (%)	-0.058	0.562
T.kolesterol (mg/dl)	-0.054	0.592
LDL (mg/dl)	-0.034	0.738
CRP (mg/l)	0.133	0.185
Lipoprotein-a (gr/l)	0.111	0.269

5-TARTIŞMA

DM, günümüzün en önemli sağlık sorunlarından biridir. Tüm dünyada çok sayıda insanı etkilemektedir ve birçok ülkede ölüme neden olan ilk 5 hastalık içerisinde yer almaktadır (12). Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) yaptığı hesaplamalara göre, 2003 yılı itibarı ile 194 milyon (20-79 yaş yetişkin popülasyonun % 5'i) olan diabetli nüfusun, 2025 yılında % 72'lik artış ile tahminen 333 milyona (yetişkin popülasyonun % 6.3'üne) ulaşması beklenmektedir (14). Türk Diabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu (TURDEP) tarafından yapılan araştırmada Türkiye'de diyabet prevalansının % 13.7'ye ulaştığı görülmüştür (15).

Kronik komplikasyonlar tip 2 diyabetin morbidite ve mortalitesinden esas sorumlu olan, birçok organı tutabilen, hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen ve erken ölüme sonuçlanabilen önemli sorunlardır. Yalnızca hastayı değil, aynı zamanda hasta yakınlarını, çevresini ve toplumu da sosyal ve ekonomik yönden ilgilendiren sonuçlar doğurmaktadır. Kronik komplikasyonların

gelişiminde diyabet süresinin uzunluğu da rol oynamaktadır. Diabetes Control an Complications Trial (DCCT) çalışmasının sonuçları ve deneysel çalışmalar, iyi bir glukoz kontrolünün diyabetin komplikasyonlarını azaltıcı etkisinin olduğunu göstermiştir (37). Ayrıca komplikasyonların gelişiminde hiperglisemi yanında eşzamanlı olarak bulunabilen diğer tüm klasik risk faktörlerinin varlığı da son derece önemlidir (36).

Diyabetin makrovasküler komplikasyonları, tip 2 DM için henüz aşık DM'nin ortaya çıkmadığı bozulmuş glukoz toleransı döneminde başlar. Bu dönemde mikrovasküler komplikasyonlar gelişmemekle birlikte, koroner kalp hastalığı için önemli risk faktörleri olan hipertansiyon, hipertrigliseridemi ve HDL-kolesterol düzeyinin düşük olması sık görülmekte ve bu nedenle makrovasküler komplikasyonlar gelişebilmektedir (42-45). Diyabet, ateroskleroz için bir risk faktörü olduğundan diyabetin makrovasküler komplikasyonları (MVK) esas olarak ilerlemiş bir ateroskleroza ikincil olarak meydana gelmektedir (22).

Diyabet; hipertansiyon, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi ve obezite gibi sıklıkla ateroskleroz risk faktörleriyle birlikte. Diyabetik ortam, ufak aterojenik LDL parçacıklarının artışı, okside veya glukozile LDL artışı, trombosit agregasyonu artışı, hiperviskozite, endotel hücre fonksiyonu bozukluğu, fibrinojen ve pıhtılaşma faktörlerinin artışı ile karakterizedir. Özellikle insülin rezistansının bulunduğu tip 2 DM'de, hiperinsülinemi, muhtemelen düz kas hücresi proliferasyonunu stimüle ederek, makrovasküler hastalık oluşmasında etkin olmaktadır. Ateroskleroz kalp, beyin ve alt ekstremitte arterlerini tutarak, miyokard infarktüsü, inme ve ayak veya bacak gangrenlerine neden olabilmektedir (46).

Alt ekstremiteleri tutan periferik arter hastalığı (PAH), diyabetik ve nondiyabetik kişilerde iyileşmeyen ülser, ağrı ve amputasyonun en önemli nedenlerinden biridir. Diyabette PAH sıklığında 4 kat artış söz konusudur. PAH, DM'li olgularda % 17 oranında görülmektedir. 10 yıllık DM olgularında PAH sıklığı %15 iken, 20 yıllık DM olgularında PAH sıklığı % 45'e ulaşmaktadır.

Diyabetik hastaların %15'i yaşamları boyunca ayak ülserlerinden etkilenir. Hasta sayısının 11247 olduğu bir çalışmada diyabetik hastalarda PAH prevalansı % 13.9 bulunmuştur (91). Bizim çalışmamızda ise ortalama diyabet süresi 9 yıldır ve literatürler ile uyumlu olarak diyabetik hastalarda PAH sıklığı % 15,84 olarak bulundu.

PAH tanı yöntemlerinden biri de ABI ölçümüdür. ABI ölçümü; prognozun iyileştirilebileceği ve ciddi komplikasyonların önlenilebileceği veya geciktirilebileceği presemptomatik safhada bile kullanılabilen basit, ucuz ve noninvazif bir yöntemdir. Anjiyografik olarak PAH pozitif olan semptomatik bireylerin tespitinde $ABI \leq 0.9$ sınır değerinin duyarlılık ve özgüllüğü yaklaşık %95'tir (87). Bu kadar güvenilir bir yöntem olması nedeni ile bizde çalışmamızda tip 2 DM'li hastalarımızda PAH' nı saptamak amacıyla ABI ölçümünü kullandık.

Diyabet gelişimi öncesinde, tip 2 diyabetin hem mikro hem de makrovasküler komplikasyonlarının erken bir belirteci olan arteriopati oluşmaktadır. Bu arteriopati, tip 2 diyabetin erken evrelerinde bile görülebilmekte ve çoğunlukla mikroalbuminürinin de habercisi olmaktadır (92). Mikroalbuminüri, nefropati tanısında kullanılan en erken belirteç olmasının yanısıra, tip 2 diyabetli hastalardaki artmış kardiyovasküler mortalite ve morbidite risklerini de göstermektedir (93,94).

Albuminüri diyabetik hastalarda, hem diyabetik nefropatinin hem de koroner arter hastalığı ve periferik arter hastalığının erken bir belirtisidir.

PAH ve albuminüri arasındaki ilişkiyi gösteren sınırlı sayıda prospektif çalışma vardır (95,96). Albuminüri düzeyi arttıkça periferik arter hastalığı riskinin arttığı, ABI değerinin ise azaldığı gösterilmiştir (95). T.Seng ve arkadaşları 290 diyabetik hastanın normoalbuminüri, mikroalbuminüri ve makroalbuminüri düzeylerine göre periferik arter hastalığı sıklığını incelemişler ve sırasıyla % 8.0, % 17.1 ve % 38.5 olarak saptamışlardır. PAH saptanmış hastaların ise % 20'sinde normoalbuminüri, % 57.82'inde mikroalbuminüri ve % 22.2'sinde de makroalbuminüri saptamışlardır. Ayrıca ABI ve albuminüri arasında negatif

yönde, kuvvetli korelasyon bulmuşlardır (95). Bir diğer populasyon bazlı çalışmada ise albumin kreatinin oranı (ACR) PAH için bağımsız risk faktörü olarak saptanmış olmasına rağmen, ACR ile ABI arasında bir korelasyon tespit edilmemiştir (91). K. Wattanakit ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise mikro ve makro albuminüri hastalar kombine edildiğinde albuminüri olan diyabetik hastalarda PAH riskinin % 90'dan daha fazla arttığı gösterilmiş olmasına rağmen, hem diyabetik hem de non- diyabetik hastalarda albuminüri derecesi ile PAH arasında bir ilişki bulunamamıştır (97). Biz çalışmamızda normoalbuminüri olan hastaların % 7.9' unda, albuminüri olanların ise %40'ında PAH saptadık. Ayrıca diğer çalışmalarla uyumlu olarak ABI ile albuminüri arasında anlamlı düzeyde negatif bir ilişki bulduk.

Yaş, cinsiyet ve diyabet yaşı ile kardiyovasküler, renal ve vasküler komplikasyonların gelişmesi arasında ilişki olduğuna dair çeşitli çalışmalar mevcuttur (98). Nondiyabetik erkeklerde PAH kadınlara göre daha sık olarak görülüyorken diyabetiklerde iki cinsiyette de eşit sıklıkla görülür. Diyabet varlığında klidikasyo riskinde 2-3 katlık artış, PAH sıklığında 4 kat artış görülmekle birlikte; bu hastalarda yaş ve diyabet süresi ile risk daha da artmaktadır. Diyabet tanısı alındıktan sonraki ilk yıl PAH semptomları % 5 oranında görülürken, 12 yıllık takipte bu oranın %23'e çıktığı tespit edilmiştir (5). T.Seng ve arkadaşları, 65 yaş üstü, 182 kadın, 108 erkek, toplam 290 tip 2 DM'li hasta ile yaptıkları çalışmada PAH ile hasta yaşı ve diyabet yaşı arasında anlamlı bir korelasyon saptarken, cinsiyet ile PAH arasında bir ilişki tespit edememişlerdir (95). Bizim çalışmamızda ise PAH ile diyabet yaşı arasında pozitif bir korelasyon saptanırken, PAH ile hasta yaşı arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Bu sonuç hastalarımızın yaş ortalamasının düşük olmasına bağlandı. Çalışmamızda PAH varlığı ile cinsiyet arasında bir ilişki bulunamadı.

Toplum çalışmalarında, diyabetiklerin %10'unda nabız defisiti olduğu, yaklaşık %20-30'unda ise nabızların alınamadığı saptanmıştır (5). Bizim çalışmamızda da tüm hastaların % 10.9 unda, PAH olan (ABI< 0.9) hastaların % 37.5 inde ayakta nabız alınamıyordu.

Hiatt tarafından 2001 yılında yayınlanan verilere göre, PAH olan hastaların yaklaşık olarak yarısı kladikasyo semptomlarına sahiptir. Hastanın yaşı ilerledikçe bu bulguya ait semptomlara sahip olma olasılığı artar, 70 yaşın üzerindeki hastalarda semptomların görülme oranı en yüksektir (89). Bizim çalışmamızda PAH olan hastaların % 62.5' inde literatürle uyumlu olarak kladikasyo yakınması mevcuttu.

Sigara içme periferik hastalık için en güçlü değiştirilebilir risk faktörüdür; kladikasyo sigara içenlerde içmeyenlere göre 3 kat daha yaygındır. Hastalığın ciddiyeti içilen sigara sayısına bağlı olarak artmaktadır (99). T.Seng ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada (95) ve bizim çalışmamızda sigara içimi ile PAH arasında bir ilişki bulunamamıştır.

PAH için diyabet dışında risk faktörleri olarak bilinen hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite gibi durumlar mutlaka değerlendirilmelidir. Bu hastalarda lipoprotein(a) ve CRP yüksekliği de ek risk faktörleridir (100). T.Seng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PAH ile sistolik kan basıncı ve VKİ arasında ilişki saptanırken, PAH ile hiperlipidemi arasında bir ilişki saptanamamıştır (95). Bizim çalışmamızda ise, PAH ile sistolik, diyastolik kan basıncı ve trigliserit yüksekliği arasında pozitif bir korelasyon saptanırken, PAH ile VKİ, CRP düzeyi ve lipoprotein A arasında korelasyon bulunamadı, fakat PAH ile bel kalça oranı arasında anlamlı bir korelasyon saptandı.

Sonuç olarak; albuminüri tip 2 diyabetik hastalarda vasküler risk faktörlerinin, mikro ve makrovasküler hastalığın bağımsız bir göstergesidir. Biz bu çalışmada bilinen tip 2 DM' li hastalarda albuminüri derecesinin PAH insidansını artırdığını, ABI ölçümü yaparak gösterdik. ABI basit, ucuz ve noninvaziv bir ölçüm olması nedeni ile albuminürisi olan ve PAH açısından ek risk faktörü olan hastalar için kullanılabilecek bir metottur ve PAH varlığını göstermede yararlı olduğu gösterilmiştir.

6-KAYNAKLAR

1. Laakso M. Tip 2 diyabetin patogenezi. In: Goldstein BJ, Wieland D (Ed), Tip 2 Diyabet, İstanbul 2003:13-28.
2. Cohen RA. Dysfunction of vascular endothelium in diabetes mellitus. *Circulation* 1993; 87: 67-76.
3. Boden G. Pathogenesis of type 2 diabetes: insulin resistance. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 801-815.
4. Mogensen CE. Prevention end stage renal disease. *Diabetic Medicine* 1998;15 (4):551-556.
5. Yorulmaz G. Diyabetik hastalarda Periferik damar Hastalığı. *Diyabet Bilimi* 2008; 6 (5): 181-185
6. Merino J, Planas A, De Moner A ve ark. The association of peripheral arterial occlusive disease with major coronary events in a Mediterranean population with low coronary heart disease incidence. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;36:71- 76.
7. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP ve ark. Prevention Conference V. Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention. Noninvasive tests of atherosclerotic burden. *Circulation* 2000;101:16-22.
8. Diabetes Mellitus'un tarihçesi. In:Candeğer Yılmaz, Temel Yılmaz, Şazi İmamoğlu (Ed.). *Diabetes Mellitus 2000*, Mayıs 2000 Gri Tasarım: 13-15.

9. Williams G, Pickup JC. Diyabet El Kitabı. Karşıdağ K (çeviri editörü). Üçüncü baskı Sigma Publishing Yayıncılık İstanbul 2004; 6-13
10. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL ve ark. Harrison's Principles of Internal Medicine 15. edisyon Türkçe Çeviri Nobel Tıp Kitapevleri Ltd.2004
11. Yenigün M, Altuntaş Y. Her Yönüyle Diabetes Mellitus 2. Baskı. İstanbul 2001.
12. WHO (1998). The World Health Report 1998. Life in the 21st Century-a Vision for All. Geneva, Switzerland: WHO.
13. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025. Diabetes Care 1998; 21: 1414-1431.
14. International Diabetes Federation, World Diabetes Foundation. Diabetes Atlas 2003 (2nd edition). Brussels, International Diabetes Federation Publ.
15. Satman İ, Alagöl F, Ömer B ve ark. TURDEP-II Sonuçlarının Özeti <http://www.istanbul.edu.tr>. 20-11-2010
16. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu-2009. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED). Diabetes Mellitus Çalışma Grubu.
17. Zimmet PZ, Tuomi T, Mackay R ve ark. Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. Diab Med 1994;11:299-303.

18. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes 28:1099, 1979
19. Albert KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. Diabet Med 1998; 15: 539-553
20. Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A, Cerrahpaşa İç Hastalıkları, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD. İstanbul medikal yayıncılık, 2005:1090-1091.
21. Burant CF: Medical Management of Type Two Diabetes 5th.Ed. American Diabetes Association 2004
22. İlicin G, Biberoglu K, Süleymanlar G ve ark. İç Hastalıkları 2. Baskı Güneş Kitabevi 2003
23. Orhan Y. Diabetes Mellitus. In: Sencer E (Ed) Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları, Nobel, 2001: 246-86.
24. Banerji M, Lebovitz H, Insulin sensitive and insulin resistant variants in IDDM. Diab Med 1989;38:784-792.
25. Unger RH. Lipotoxic diseases. Annu Rev Med 2002; 53: 319-336.

26. Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and tip 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest* 2002; 32:14-23.
27. Mc Garry JD. Dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 7-18.
28. Molitch ME. Complications in diabetes mellitus and implications for nutrition therapy. *Im Handbook of Diabetes Medical Nutritonal Therapy*. ASPPEN Publication, 1996; 15-30
29. Büyük D, Yılmaz MT, Satman İ ve ark. *Diyabetolojiye Giriş, Laboratuar ve klinik tanı kriterlerinin standardizasyonu*,1996.
30. Bağrıaçık N. *Tanı, Komplikasyonlara yaklaşım ve tedavi konsensus el kitabı*, Nova Nordisk diyabet servisi yayınları, İstanbul 1997.
31. World Health Organization. WHO Study Group. *Diabetes Mellitus*. Geneva. Tech Rep Ser 1985; 727: 1-113.
32. International Meeting on Diabetes and Ramadan Recommendations :Edition of the Hassan II Foundation for Scientific and Medikal Researchon Ramadan. Casablanca, Morocco FRSMR ,1995
33. Gill G. *Diabetes Mellitus*. *Diabetes* 2000;32:321-334.
34. Bennett PH and Knowler W. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and glucose homeostasis. In: Kahn CR, Weir GC, King GL ve ark. *Joslin's*

Diabetes Mellitus, 14th ed, Philadelphia, PA, Lippincott Williams&Wilkins 2005; 331-341.

35. Lu M, Kuroki M, Amano S ve ark. Advanced glycation end products increase retinal vascular endothelial growth factor expression. J Clin Invest 1998; 101: 1219-1224.

36. Amiri F, Garcia R. Renal angiotensin II receptors and protein kinase C in diabetic rats: effects of captopril, losartan, and bradykinin on early steps of insulin action. 1997; 46: 1950- 1957.

37. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Design and methodologic considerations for the feasibility phase. The DCCT Research Group. Diabetes 1986 May;35(5):530-545.

38. Brownlee M. Glycation products and pathogenesis of Diabetic complications. Diabetes care 1992;25:1835-1843.

39. Deckert T, Kofeod-Enoveddsen A, Norgarad K ve ark. Microalbuminuria Implication for Micro and Macrovascular Disease. Diabetic Care 1992;15:1181-1191.

40. Abbot RD, Brand FN. Epidemiology of some peripheral arterial findings in diabetic men and women: Experiences from the Framingham study, AJM 1990;88:376-381

41. Almdal T, Norgaard K, Feldt-Rasmussen B ve ark. Predictive value of microalbuminuria in IDDM. A five-year follow-up studey, Diabetes Care 1994;17:120-125

42. Erdoğan G. Diabetes Mellitus'un Tedavisi. 1. baskı, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara 1997.
43. Yenigün M. Kardiyovasküler Diyabet. İ.Ü. Basımevi ve Film Merkezi, İstanbul 1997:126-128, 144-148.
44. Hatemi H. Diabet Komplikasyonları ve Risk Faktörleri. In: Hatemi H (Ed) Diabetes Mellitus. Alemdar Ofset, Cerrahpaşa Tıp Fak. Yayınları, 1988: 313-343.
45. American Diabetes Association: Role of Cardiovascular Risk Factor in Prevention and Treatment of Macrovascular Disease in Diabetes Care, 1983, 12: 573-579.
46. Kanhn CR, Weir GC. Patogenesis of diabetic microvasküler complications. Joslin's Diabetes Mellitus thirteenth edition.1994.
47. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DER ve ark. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. N Engl J Med 1998; 339:69-75.
48. Marso SP. Diabetic nephropathy. In: Marso SP (Ed). The Handbook of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. 1st ed. London: Remedica Group; 2003:113-27.
49. Diabetes Control and Complications Trial Research Groups. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus. NEng J Med 1993; 329: 977-986.
50. Berger M, Monks D, Wanner C ve ark. Diabetic nephropathy: an inherited disease or just a diabetic complication Kidney Blood Pres Res 2003; 26: 143-154.

51. Pettitt DJ, Saad MF, Benneth PH ve ark. Familial predisposition to renal disease in two generations of Pima Indians with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 1990; 33: 438-443.
52. Earle K, Walker J, Hill Q, Viberti GC. Familial clustering of cardiovascular disease in patients with insulin dependent diabetes and nephropathy. *N Eng J Med* 1992; 326: 673-677.
53. Keller C, Bergis KH, Fliser D ve ark. Renal findings in patients with short term type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2627-2635.
54. Feehally J. Ethnicity and renal disease: questions and challenges. *Clin Med* 2003; 3: 578- 582.
55. Friedman EA. Renal syndromes in diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25:293-324.
56. Phillips AO, Steadman R. Diabetic nephropathy: The central role of renal proximal tubular cells in tubulointerstitial injury. *Histol Histopathol* 2002; 17:247-252.
57. Jacobsen P, Rossing P, Tarnow L ve ark. Birth weight a risk factor for progression in diabetic nephropathy. *J Intern Med* 2003; 253:343-350.
58. Kurt M, Atmaca A, Gürlek A. Diyabetik Nefropati. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004; 35:12-17
59. Mogensen CE. Renal Changes and Nephropathy in Diabetes. Hoechst Marion Rousel. Bridgewater NJ. 1996:3-12

60. Mogensen CE. Microalbuminuria, Blood Pressure and Development on ideas. *Diabetologica* 1999;41:736-741
61. Warram JH, Gearin G, Laffel L ve ark. Effect of duration of Type 1 diabetes on the prevalence of stages of diabetic nephropathy defined by urinary albumin/creatinine ratio. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:930-937.
62. Canadian Institutes for Health Information. Annual report 1999, Volume 1: Dialysis and renal transplantation. Canadian Organ Replacement Register. Ottawa (ON): Canadian Institutes for Health Information, 1999.
63. Haris MI, Klein R, Welborn TA ve ark. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 years before clinical diagnosis. *Diabetes Care* 1992; 15:815-819.
64. Krolewski AS, Warram JH, Freire MB. Epidemiology of late diabetic complications. A basis for the development and evaluation of preventive programs. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25:217-242.
65. American Diabetes Association. Diabetic Nephropathy. *Diabetes Care* 2003; 26 (1):94-98.
66. Warram JH, Scott LJ, Hana L ve ark. Progression of microalbuminuria to proteinuria in Type 1 diabetes: Non linear relationship with hyperglycemia. *Diabetes* 2000; 49:94-100.
67. Mauer SM, Chavers BM, Steffes MW. Should there be expanded role for kidney biopsy in the management of patients with Type 1 diabetes. *Am J Kidney Dis* 1990; 16:96-100.

68. Olsen S, Mogensen CE. How often is NIDDM complicated with non-diabetic renal disease An analysis of renal biopsies and the literature. *Diabetologia* 1996; 39:1638-1645.
69. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP ve ark. The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329:1456-1462.
70. Langham RG, Kelly DJ, Cox AJ ve ark. Proteinuria and the expression of the podocyte slit diaphragm protein, nephrin in diabetic nephropathy: Effects of angiotensin converting enzyme inhibition. *Diabetologia* 2002; 45:1572-1576.
71. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D ve ark. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. The RENAAL Study Investigators. *N Engl J Med* 2001; 345:861-869.
72. Parving HH, Lehnert H, Brochner Mortensen J ve ark. Effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Ugeskr Laeger* 2001; 163:5519-5524.
73. Tonolo G, Ciccarese M. Reduction albumin excretion rate in normotensive microalbuminuric type 2 diabetic patients during long term simvastatin treatment. *Diabetes care* 20:1981-1993
74. Stein G, Funfstuck R. Diabetes mellitus and dialysis. *Minerva Urol Nefrol* 2004;56 (3):289-303
75. Kahn CR eds. *Joslin's Diabetes Mellitus*. Fourteenth Edition. Boston, Lippincott Williams and Wilkins, 2005; 1124-1131.

76. Gibson G. Periferik arter hastalığı. In: Lebovitz HE (Ed). Diabetes Mellitus ve ilgili sorunların tedavisi 4. baskı. Virginia ADA; 2004;527-535.
77. Reiber GE, Boyko EJ, Smith DG. Lower extremity food ülcers and amputations in diabetes. In National Diabetes Data Group, ed. Diabetes in America, second ed Washington, DC: National Institutes of Health, 1995;409-428.
78. Becker KL. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. Third Edition. Philadelphia Lippincott Williams and Wilcins; 2001; 1380-1390.
79. Goldstein BJ, Müller Wieland D. Tip 2 Diyabet (Çeviri: Akman M), Martin A. Dunitz London and New York, 1. baskı, 2004; 375-392.
80. Abela GS. Peripheral Vascular Disease Basic Diagnostic and Therapeutic Approaches. Boston, Lippincott Williams and Wilcins 2001; 62-75.
81. Özyazar M. Diyabet ve Periferik Damar Hastalığı. In: imamoğlu Ş. (Ed) Diabetes Mellitus 2006. İstanbul Dekomed Medikal Yayıncılık, 2006; 437-453.
82. Dormandy JA, Rutherford RG. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Concensus (TASC). J Vasc Surg 2000; 31(1 Pt 2):1-296.
83. Criqui MH : The sensivity, specifity, and predictive value of traditional clinical evaluation of peripheral arterial disease: Result from noninvasive testing in a defined population. Circulation 1985;71:516-522
84. Braunwald E. Harrison Kardiyolojide Gelişmeler (Çeviri: Kabakçı G). Ankara Güneş Kitabevi, 2005; 570-582.

85. Kawamra T. Assesing ankle-brachial index (ABI) by using automated oscillometric devices. *Arq Bras Cardiol* 2008;90 (5):294-298
86. Type 2 Diabetes, Pre-Diabetes, and the metabolik sendrome: The Primary Guide to Diagnosis and Management By: R.A. Codario Humana pres Inc., Totowa, NJ 8:117-131
87. Ramosa R, Quesadab M, Solanasb P ve ark. on behalf of the Regıcor Investigators 1. Semptomatik ve Asemptomatik Periferik Arter Hastalığının Prevalansı ve Kardiyovasküler Risk Sınıflamasında Ayakbileği-Brakiyal İndeksin Değeri. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2 ;2009:194-201
88. Donnelly R. Assessment and management of intermittent claudication: importance of secondary prevention. *Int J Clin Pract* 2001; Apr.:2-9.
89. Hiatt WR. New treatment options in intermittent claudication: the US experience. *Int J Clin Pract* 2001; 119:20-27.
90. William R, Alastair J.J. Drug Therapy. Medical Treatment of Peripheral arterial Disease and claudication. *N.Engl J Med* 2001;344: 1608-1621
91. Tapp R. J, Shaw J. E, M. P. de Courten ve ark. on behalf of the Aus Diab Study Group. Foot complications in Type 2 diabetes: an Australian population based study. *Diabetes UK. Diabetic Medicine* 2003;(20):105–113
92. Lim SC, Caballero AE, Smakowski P ve ark. Soluble intercellular adhesion molecule, vascular cell adhesion molecule, and impaired microvascular reactivity are

early markers of vasculopathy in type 2 diabetic individuals without microalbuminuria. *Diabetes Care* 1999;22:1865-1870.

93. Jarrett JR, Viberti GC, Argyropoulos A ve ark. Microalbuminuria predicts mortality in non insulin dependent diabetes. *Diabet Med* 1984; 1:17-19

94. Macleod JM, Lutale J, Marshall SM. Albumin excretion and vascular deaths in NIDDM. *Diabetologia* 1995; 38: 610-616

95. Tseng CH, Chong CK, Tseng CP ve ark. The association between urinary albumin excretion and ankle-brachial index in elderly Taiwanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Age and Ageing* 2008; 37: 77-82

96. Kallio M, Forsblom C. Development of New Peripheral Arterial Occlusive Disease in Patients With Type 2 Diabetes During a Mean Follow-Up of 11 Years. *Diabetes Care* 2003;26:1241-1245

Wattanakit K, Folsom AR, Criqui MH ve ark. Albuminuria and peripheral arterial disease: results from the multi ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* 2008;201(1):212-216

97. Thomas GN, Lin JW, Lam WWM ve ark. Albuminuria is a marker of increasing intracranial and extracranial vascular involvement in Type 2 diabetic Chinese patients. *Diabetologia* 2004;47:1528-1534.

98. Jonason T, Bergstrom R. Cessation of smoking in patients with intermittent claudication. Effects on the risk of peripheral vascular complications, myocardial infarction and mortality. *Acta Med Scand* 1987; 221:253-260.

99. Turner RC, Millns H, Neil HA ve ark. Risk factors for coronary artery disease in noninsulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 23) BMJ 1998; 316:823-828.