

KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ANTİDİYABETİK İLAÇ KULLANAN FARKLI CİNSİYETTEKİ
TİP-2 DİYABETLİ HASTALARDA SİGARA KULLANIMININ
BAZI KAN PARAMETRELERİ, KAN BASINCI VE KALP HIZI
ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Arzu ÖZTÜRK
Fizyoloji Anabilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman
Doç.Dr. Nadide Nabil KAMILOĞLU

2010-KARS

KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ANTİDİYABETİK İLAÇ KULLANAN FARKLI CİNSİYETTEKİ
TİP-2 DİYABETLİ HASTALARDA SİGARA KULLANIMININ
BAZI KAN PARAMETRELERİ, KAN BASINCI VE KALP HIZI
ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Arzu ÖZTÜRK
Fizyoloji Anabilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman
Doç.Dr. Nadide Nabil KAMILOĞLU

2010-KARS

KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Arzu ÖZTÜRK tarafından hazırlanmış olan "Antidiyabetik İlaç Kullanan Farklı Cinsiyetteki Tip-2 Diyabetli Hastalarda Sigara Kullanımının Bazı Kan Parametreleri, Kan Basıncı ve Kalp Hızı Üzerine Etkisinin Araştırılması" adlı bu çalışma, yapılan tez savunması sonunda jüri üyeleri tarafından Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği uyarınca değerlendirilerek oy.....ile edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi 02/02/2010

Adı Soyadı

imza

Başkan : Doç.Dr. Nadide Nabil KAMILOĞLU

Üye : Yrd.Doç.Dr. Metin ÖĞÜN

Üye : Yrd.Doç.Dr. Yeliz AKKUŞ

Üye :

Bu tezin kabulü, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun/...../..... gün vesayılı kararıyla onaylanmıştır.

Enstitü Müdürü

İÇİNDEKİLER	Sayfa No
Simgeler Kısaltmalar	I
Grafikler Dizini.....	II
Tablolar Dizini.....	III
Şekiller Dizini.....	IV
ÖNSÖZ	1
1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER	3
1.1. DİYABETES MELLİTUS (DM) NEDİR?	3
1.2. DM. Tanısal Kriterleri	4
1.2.1. DM Hastalığının Sınıflandırılması	5
1.2.2. DM Hastalığının Komplikasyonları	8
1.3. Tip-2 D.M. Hastalarında Kalpteki Ritmik Değişiklikler	10
1.4. Diyabette Hipertansiyon ve EKG Değerleri	11
1.5. Diyabetin Üre Düzeyi Üzerine Etkileri	12
1.6. DM Hastalarında Risk Faktörleri	15
1.6.1. Diyabet ve Sigara Alışkanlığı	15
1.6.2. Diyabet ve Osteoporoz (OP)	16
2. MATERYAL ve METOT	20
2.1 Materyal	20
2.1.1.Çalışmada kullanılan Aletler	20
3. METOT	21
3.1. Kan Basıncının Ölçülmesi	21
3.2. Kalp Atım Sayısının Ölçülmesi	21
3.3.Kan Parametrelerinin Ölçülmesi	21
4. İSTATİSTİKSEL HESAPLAMALAR	21
5. BULGULAR	22
5.1. Açlık Kan Glukoz Düzeyleri Değerleri	22
5.2.Kan Albumin Düzeyleri Değerleri	23
5.3.Kan Kreatinin Düzeyleri Değerleri	24
5.4.Kan Sistolik ve Diastolik Basınçlarının Değerleri	25
5.5.Kan Kalsiyum (Ca) Düzeyi Değerleri	27
5.6.Kalp Atım Sayısı Değerleri	28

6. TARTIŞMA SONUÇ	29
7. ÖZET	34
8. SUMMARY	35
9. KAYNAKLAR	36
10. TEŞEKKÜR	48
11. ÖZGEÇMİŞ	49

Simgeler ve Kısaltmalar

AKŞ:	Açlık Kan Şekeri
AMI:	Akut Myokart Enfaktüsü
CYP450:	Stokrom P-450
DKK:	Doruk Kemik Kütlesi
DM:	Diyabetes Mellitus
DN:	Diyabetik Nefropati
EKG:	Elektrokardiyografi
GFR:	Glumerular Filtrasyon Hızı
HT:	Hipertansiyon
IDDM:	İnsüline Bağımlı Diyabet
IFG:	Glukoz Toleransı Bozulmuş Açlık Glukozu
MODY:	Malnutrisyonla ilgili Diabetes Mellitus
OP:	Osteoporoz
OGTT:	Oral Glikoz Tolerans Testi
PGEZ:	Prostaglandinler
POP:	Primer Osteoporoz
RAAS:	Renin Angistensin Aldesteron Sistemi
SHBG:	Seks hormonlarını bağlayıcı globulin
SOP:	Sekonder osteoporoz
TURDEP:	Diyabet Epidemiyolojisi Projesi

Grafikler Dizini	Sayfa No
Grafik 5.1. Tip-2 Diyabetli Hastalarda Açlık Kan Glukoz Düzeyleri	22
Grafik 5.2. Tip-2 Diyabetli Hastalarda Kan Albumin Düzeyleri	23
Grafik 5.3 Tip-2 Diyabetli Hastalarda Kan Kreatinin Düzeyleri	24
Grafik 5.4. Tip-2 Diyabetli Hastalarda Kan Sistolik ve Diastolik Basınçları Değerleri	25
Grafik 5.5. Tip-2 Diyabetli Hastalarda Kan Kalsiyum Düzeyleri	27
Grafik 5.6. Tip-2 Diyabetli Hastalarda Kalp Atım Sayısı Değerleri	28

III

Tablolar Dizini	Sayfa No
Tablo 1.2.Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri	5
Tablo 1.6.2.Kemik Döngüsünde Etkili Lokal ve Sistemik Faktörler	17
Tablo 5.1.Tip-2 Diyabet Hastalarda Açlık Kan Glukozu Düzeyleri	22
Tablo 5.2.Tip-2 Diyabet Hastalarda Kan Albumin Düzeyleri	23
Tablo 5.3.Tip-2 Diyabet Hastalarda Kan Kreatinin Düzeyleri	24
Tablo 5.4.Tip-2 Diyabet Hastalarda Sistolik ve Diastolik Kan Basınçları Değerleri	25
Tablo 5.5.Tip-2 Diyabet Hastalarda Kan Kalsiyum Düzeyleri	27
Tablo 5.6.Tip-2 Diyabet Hastalarda Kalp Atım Sayısı Değerleri	28

ÖNSÖZ

Diyabetes Mellitus (DM) insülinin mutlak ve göreceli eksikliği veya periferik etkisizliği sonucu ortaya çıkan kronik hiperglisemi, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluk, kapiller membran değişiklikleri ve hızlanmış arteriosklerozis ile seyreden bir sendromdur (30, 57).

İnsülin, glukozun kandan hücrelere (başta kas ve yağ hücreleri olmak üzere ama santral sinir sistemi hücrelerine değil) geçişini düzenleyen en önemli hormondur. Bu yüzden, insülin yetersizliği ya da insülin **reseptörünün** insüline karşı hassasiyetinin kaybolması, tüm diyabet türlerinde önemli bir rol oynar. Besinlerle alınan **karbohidratlar** alınmalarından bir kaç saat sonra bir **monosakkarit** olan glukozu dönüştürülür (21). Glukoz, kanda bulunan temel **karbohidrattır** ve vücut tarafından enerji kaynağı olarak kullanılır. Bu dönüşüm işlemi, **fruktoz**, pek çok disakkarit (sukroz ve bazı bireylerde laktöz haricinde), ve **nişasta** haricindeki hemen bütün **polisakkaritler** için geçerlidir. **İnsülin pankreasın Langerhans adacıklarında** bulunan Beta hücrelerinden (β -hücreleri) kandaki glukoz seviyesinin artmasına (basitçe yemeklerden sonra) yanıt olarak salgılanır (69). İnsülin vücuttaki hücrelerin yaklaşık üçte ikisi tarafından kandaki glukozu hücre içine almak, onu enerji kaynağı olarak kullanmak, başka **moleküllere** çevirmek ya da depolamak için kullanılır. Eğer mevcut insülin miktarı yeterli değilse, hücreler insülinin etkisine zayıf derece yanıt veriyorlarsa (insülin duyarlılığının azalması ya da insülin direnci) ya da insülin molekülünde herhangi bir bozukluk varsa, hücreler ihtiyaç duydukları glukozu hücre içerisine alamazlar ya da sonra kullanılmak üzere karaciğer ve **kasta** depolayamazlar. Bu durumun net sonucu olarak, kan şekeri yükseldiği, protein sentezi azaldığı ve asidoz gibi metabolik bozukluklar ortaya çıktığı bildirilmektedir (82).

Dünyada diyabet prevalansı engellenemeyen bir şekilde artmaktadır (13, 21, 62). Türkiye’de de diyabet prevalansı % 7,2 olarak bulunmuş ve bu oranlar arasında Tip-2 diyabetli oranı % 90 olarak bildirilmiştir (82). 2003 yılında 189 milyon olan diyabetli insan sayısının 2025 yılında 324 milyon olacağı tahmin edilmektedir. Bununla beraber her yıl diyabetin kronik komplikasyonlarından dolayı 3 milyon insan ölmektedir (13, 21, 82).

İnsülin ve oral antidiyabetik ilaçların keşfiyle diyabetli hastaların yaşam süreleri belirgin olarak uzamıştır. Bu sebeple diyabetli yaşam süresinin artmasına ve kötü alışkanlıklara bağlı gelişen, kronik komplikasyonların görülme sıklığı artmıştır. Bu komplikasyonlar diyabetik hastaların en önemli mortalite ve morbitide nedenidir (30). Tip-2 DM diyabetin sessiz ve erken başlaması 12–20 yıl kadar öncesine dayanabildiğinden, tanı konduğunda da kimi Tip-2 diyabetlide mikroalbuminüri vardır (16, 36). Tanı konduktan sonra komplikasyonların gelişimini önlemek için yapılması gereken ise; sigaranın bırakılması, izometrik egzersiz, uygun antihipertansifler ve antilipidemiklerin kullanılmasıdır (36, 101).

Sigara, Tip-2 diyabet için tartışmalı risk faktörlerinden birisidir. Tütün ve sigara dumanının 4000'e yakın kimyasal maddenin var olduğu ve son on yılda sigaranın Tip-2 diyabet için bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösteren sonuçlar içeren araştırmaların sayısı artmıştır (63, 80). Sigara kullanımının kortikosteroidler, katekolaminler gibi kontr-regülatuar hormonların salınımını artırarak kan glukoz düzeylerinde bir miktar artışa sebep olduğu bilinmektedir (8, 20, 31). Sigara dumanında bulunan nikotin, karbonmonoksit ve diğer maddeler arteriel spazma ve ateroskleroza neden olarak çizgili kaslarda kan akımını düşürür, endotel fonksiyonunu bozukluğuna neden olarak madde alışverişini olumsuz yönde etkiler. Dolayısıyla kaslarda insülin aracılıklı glukoz dağılımı bozulmuş olabilir (44, 61, 68, 101). Özellikle son on yılda yapılan çalışmalarda, kan albümin düzeylerinin yaş, sigara içimi ve kan basıncı ile ters yönde ilişki sergilediği gösterilmiştir (23, 55).

Bu araştırmamızda Tip-2 DM hastalarda sigaranın erkek ve kadınlardaki bazı kan parametreleri ve kan basıncı üzerine yaptığı değişiklikleri araştırmayı amaçladık.

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Diyabetes Mellitus Nedir ?

Diyabetes mellitus (DM) insülinin tamamen ya da kısmi eksikliğine bağlı olarak gelişen ve yüksek kan şekeri (hiperglisemi) ile karakterize bir endokrin sistem hastalığıdır (1). İnsülin eksikliğinin yanı sıra insüline karşı gelişen direnç, diyabetes mellitus (DM) gelişiminde rol oynamakta ve karbohidrat, lipid ve protein metabolizmasını da etkilemektedir. Tip-2 DM karaciğer, kas ve adipoz dokuda insülin duyarlılığının azalması ve beta hücre fonksiyon bozukluğu ile karakterize heterojen bir hastalıktır (25). Tip-2 DM, genellikle 30 yaşından sonra görülmekteyse de her yaşta ortaya çıkabilmektedir. Vakaların çoğunu obez hastalar oluşturmaktadır (25, 39).

Bilinen en eski hastalıklardan olan DM, 20. yüzyılın en büyük halk sağlığı problemlerinden olup, 21. yüzyılda da sorun olmaya adaydır. Türkiye’de, diyabet epidemiyolojisi konusunda gerçekleştirilmiş kapsamlı ve iyi yorumlanmış çalışmalardan birisi de TEKHARF çalışmasıdır. Bu çalışmanın 2004 verilerinde Tip-2 DM’nin yıllık insidansının binde 9,04 hesaplanmıştır. Aynı çalışmada diyabet prevalansının % 6,3, açlık glukozunun %5 düzeyinde olduğu bildirilmiştir. Ortalama 4 yıl izlenen Tip-2 DM hastalarda, bu süre sonunda % 3,7 diyabetik, % 3,6 oranında açlık glukoz toleransı ortaya çıkmıştır. TURDEP çalışması Türkiye’de diyabet prevalansının % 7,2, bozulmuş glukoz toleransının % 6,7 olduğunu yayınlamıştır. ABD’de yeni bulunan diyabetiklerle birlikte total prevalans rakamını % 7,8 olarak bildirilmiştir. ABD’de son 10 yılda diyabet prevalansının % 38 oranında artış gösterdiği bildirilmiştir (73, 76, 90, 100).

1.2. Diyabetes Mellitus'un Tanısal Kriterleri

Klasik diyabet belirtileri olsun ya da olmasın kişinin herhangi bir zamanda kan şekeri düzeyinin 200 mg/dl ve üzerinde olması veya en az 8 saat açlık kan şekeri düzeyinin 126 mg/dl'ye eşit ya da bu değerden yüksek olması durumu kişinin diyabet hastası olduğunu göstermektedir (92).

Diyabet tanısı koymak için aşağıdaki üç madde kriter olarak kabul edilmektedir.

1. Diyabet semptomları (susama, idrar miktarında artış, açıklanamayan kilo kaybı) ile birlikte plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dl (11,1 mmol/l) ve üstünde olması.
2. Açlık plazma glukoz düzeyinin en az 8 saatlik açlığı takiben 126 mg/dl (7,0 mmol/L) ve üzerinde olması.
3. Standart 75 g glukoz yükleme testi sonrası 2 saat sonraki glukoz düzeyinin 200 mg/dl ve üzerinde olması (92).

Diyabet uzmanlarından oluşan uluslararası bir komitenin daha önceki tanı kriterlerini yeniden değerlendirerek oluşturdukları son öneri ile aşağıdaki Tablo 1.2.1.'de 3 kriterden biriyle DM tanısı konabileceği bildirilmiştir (92). Ancak daha sonraki bir günde bu 3 kriterden biriyle bu tanının doğrulanması gerektiği de bildirilmiştir. Yeni bir tanı kategorisinde glukoz toleransına bozulmuş açlık glukozu da (Impaired Fasting Glucose =IFG) denilmektedir (38). IFG gece açlığı takiben açlık kan şekeri 100-126 mg/dl arasında olması ve glukoz yüklemesini takiben 2. saat sonunda kan glukoz düzeyinin 140-199 mg/dl arasında kalması olarak kabul edilmektedir (92).

Tablo 1.2.1. Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri (92).

	Normal Glukoz toleransı	Bozulmuş Glukoz toleransı	Diyabetes Mellitus**
Açlık plazma glukoza (mg/dl) (AKŞ)	<100	100-125	>126
Glukoz yüklemesi sonrası 2. saat değeri* (OGT)	<140	>140-199	>200

*Glukoz yükleme testi öncesi 3 gün en az 150-200 g karbonhidratlı diyet verilen kişiye gece yarısından sonra 300 ml su içerisinde çözünmüş 75 g glukoz verilir.

** Sonraki bir gün açlık kan şekeri 126 mg/dl ve üzerinde olduğu doğrulanırsa tanı diyabetes mellitus olarak kabul edilir (92).

1.2.1. Hastalığın Sınıflandırılması

Hastalığın humoral ve dokusal bulgularının zenginliği yanında komplikasyonlarının da fazla oluşu tanı ve sınıflamada bazı kargaşalara neden olmuş her klinik veya ekol kendine göre bir sınıflandırmaya gitmiştir (54).

Diyabet oluşumunda kalıtım faktörü yanında çevresel ve oto immunitéyle ilgili faktörlerin olması her toplumda prevalans ve insidans da farklılıklar oluşmasına neden olmaktadır. Hastalık çeşitli modifikasyonlar göstermekle birlikte genelde Tip-1, Tip-2 diyabet olarak ortaya çıkmaktadır. Ayrıca son yıllarda uzak doğuda sık rastlanan, tropikal diyabet denen, genellikle pankreas kalsifikasyonları ve gıda toksisitesine bağlı bir diyabet şekli tarif edilmektedir (25). Malnutrisyonla ilgili diyabetes Mellitus (MODY) tip denen gençlerde görülen Tip-2 diyabetin ayrı bir varyantı olan sendrom-X ortaya atılmıştır. Hipertansiyon, obezite, hiperlipidemi, insülin rezistansı ve hiperglisemi gösteren bu hastalarda multifaktörüel gen üzerinde durulmaya başlanmıştır (57).

Genel Olarak Diyabet Tipleri Aşağıdaki Şekilde Sınıflandırılmıştır (97).

1. Tip-1 diyabetes Mellitus

- a)Klasik tip
- b)İdiopatik tip

2. Tip-2 diyabetes Mellitus

3. Diğer özel tipler

- Beta hücrelerinin genetik hastalıkları
- İnsülin etkisinin genetik defektleri
- Pankreas hastalıkları
- Endokrinopatiler
- İlaç ve kimyasal madde etkileri
- Enfeksiyonlar
- İmmün mekanizmalar
- Diyabetin diğer şekilleri
- Diyabetin genetik sendromları

4. Gestasyonel Diyabet

Ülkemizde 1999 yılında tamamlanan Dünya Sağlık Örgütü destekli Türkiye diyabet Epidemiyoloji Projesinde (TURDEP) % 7,2 oranında diyabet vakası saptanmıştır (61, 82, 92). Tüm diyabetlilerin % 80'den fazlası Tip-2 diyabet olup ülkemizde Tip-2 diyabet sıklığı % 2,5-6 civarında olduğu bildirilmektedir (6, 82, 92).

Çevre ve genetik faktörlerin şu üç mekanizma ile Tip-2 diyabete yol açtığı bildirilmektedir (37, 76, 90).

- a) Periferik dokularda insülin direnci
- b) Pankreastan insülin salgılamama kusuru
- c) Karaciğerde glikoz üretiminin artması

Bu hastalarda en özgün klinik semptomlar polidipsi, polifaji ve poliüridir. Bazı hastalarda izah edilemeyen kilo kaybı, bazılarında da kronik komplikasyonlara bağlı göz, merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler sistem veya ürogenital sistemle ilgili yakınmalar ön planda olduğu bildirilmektedir (80, 90, 103).

Diyabet Tip-1 çocukluk yaşı grubunda sık görülen T-hücrelerinin aracılık ettiği insülin üretiminde görev alan pankreasın beta hücrelerinin süregelen otoimmün veya otoimmün dışı nedenlerle harap olması sonucu gelişen insülopeni ve hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalık olarak bildirilmektedir (3, 28, 57). Duyarlı bireylerde T ve B hücrelerinin aracılık ettiği immun sistemin anormal aktivasyonu sonucu gelişen otoimmün harabiyeti (insulitis) (5, 38) olduğu, klinik bulgular immünolojik bozuklukların ortaya çıkışından aylar yıllar süren bir prodromal dönemi takiben ortaya çıktığı bildirilmiştir (28, 38).

Herhangi bir yaş grubunda görülmekle beraber en sık görüldüğü yaş grubu 7–15 yaşları olduğu bildirilmiştir (3). Toplumun % 5-10' unda görülen ve hastaların % 80' inden fazlasının 40 yaş üstü olduğu Tip-2 diyabette, insülin salgısı normal veya normalden fazla olduğu halde, glukozun organizmaya alınması sonucu artan plazma glukoz düzeylerine insülin cevabında azalma olmaktadır (18, 26). Kontrol altına alınmamış ve yüksek seyreden kan şekeri uzun vade de çeşitli komplikasyonların ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Şişmanlık (obezite) sıkça Tip-2 DM ile birlikte olup kalp-damar hastalıkları, böbrek yetmezliği ile sonuçlanan nefropati, sinir sistemi hastalığı nöropati, körlüğe kadar götüren retinopati ve ayak ülserleri gibi uzun vade komplikasyonları sonucu felç, gangren veya koroner hastalıkların meydana gelme riskini artırmaktadır (26, 81).

Tip-2 diyabetes mellitus'un üç evreyle incelendiği bildirilmektedir. Bunlar ; (37, 48).

1- Preklinik Evre: Beta hücre fonksiyonları normal olduğundan bu evrede, periferdeki insülin direnci normale göre daha fazla insülin salınarak (hiperinsülinemi) aşılmaya çalışılmakta ve böylece bir süre normal glukoz toleransı sürdürülmektedir. Bu dönemde kan glukozu normal düzeydedir. Oral glukoz tolerans testi (OGTT) normaldir.

2- Bozulmuş Glikoz Toleransı Dönemi: Aşırı çalışan beta hücrelerinde bitkinlik ve salgı yetmezliği gelişir. OGTT patolojik olmuştur. Açlık glisemisi normal olduğu halde OGTT’de ikinci saat değeri 140 mg/dl’nin üstüne çıkmaktadır. Bu dönemde de hiperinsülinemi devam etmekle birlikte periferik direnci aşamamaktadır. Bu dönemde koroner arter hastalığı için risk faktörleri olan hipertansiyon, hipertrigliseridemi, HDL kolesterol düşüklüğü sık görülür ve bu nedenle makrovasküler komplikasyonlar gelişebilmektedir. Preklinik ve bozulmuş glukoz toleransı evrelerinin ikisine birden “kompanse periferik insülin direnci” dönemi denir. Kompense dönemde insülin direncine sahip olan non-genetik faktörler azaltılabilirse aşikar diyabet ortaya çıkışı da geciktirilebilir. Kompense dönemden aşikar diyabete geçişin ortalama 10-20 yıl olduğu düşünülmektedir (48).

3- Aşikar Diyabet: Bu döneme geçişte üç önemli mekanizma işler. İlki ve en önemlisi beta hücre sayı ve salgı fonksiyonunda azalmadır. Bunu genetik faktörler belirlese de, hiperglisemi ve artmış yağ asitlerinin toksik etkisi de beta hücre fonksiyonlarını bozabilmektedir. İkinci mekanizma karaciğer glukoz üretiminin artmasıdır ki bu bozulmuş glukoz toleransı döneminde genelde normaldir. Üçüncü mekanizma ise periferik insülin direncinin giderek artmasıdır. Aşikar diyabet döneminin başlangıcında insülin salgı yedeği yeterli olduğu için diyet ve oral antidiyabetik ajanlar yeterli olmaktadır. Bu dönem değişken olmakla birlikte uzun yıllar sürmektedir. Beta hücre yedeği zamanla azaldığında insülin tedavisine ihtiyaç duyulduğu bildirilmektedir (37).

1.2.2. Diyabetes Mellitus’un Komplikasyonları

Diyabetes mellitusun komplikasyonları akut ve kronik olarak sınıflandırılmaktadır (25, 37). Bunlar;

A) Akut (metabolik) Komplikasyonlar:

- 1)Diyabetik ketoasidoz
- 2)Hiperosmolor non-ketotik koma
- 3)Laktik asidoz koması
- 4)Hipoglisemi koması

B) Kronik (dejeneratif) Komplikasyonlar:

1) Makrovasküler Komplikasyonlar

- Kardiyovasküler hastalıklar
- Serebrovasküler hastalıklar
- Periferik damar hastalığı

2) Mikrovasküler Komplikasyonlar:

- Diyabetik nefropati
- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nöropati

Diyabetes mellituslu hastalarda doku ve organlarda biyokimyasal, morfolojik ve fonksiyonel bir takım değişiklikler meydana gelir. Akut dönemde oluşan metabolik komplikasyonlar yaşamı tehdit edecek düzeyde hatta faal olabilir, fakat bugün için asıl diyabetin oluşturduğu uzun sürede oluşan, küçük ve büyük damarlarının hastalığıdır, buna “kronik vasküler sendrom” da denir. Diyabetik mikroanjiopatik değişiklikler, diyabetik metabolik bozukluklarla hızlanmış ateroskleroz tablosudur demek yanlış değildir. Buna karşılık diyabetik mikroanjiopatik değişimler genelde diyabete has ve tespit edildiğinde diyabet varlığını akla getiren patolojik damar bozukluklarıdır (96, 97).

Diyabetes mellitus sadece karbonhidrat metabolizması bozukluğu değil aynı zamanda lipid ve protein metabolizması bozukluğudur. Diyabet yüksekliği, HDL kolesterol düşüklüğü ve trigliserid küçük yoğun LDL oranı ve VLDL kolesterol artışı ile karakterizedir (10). Kardiyovasküler ölüm riski, diyabeti olanlarda olmayanlara göre 4 kat fazla olarak izlenmektedir (68).

1.3. Tip-2 Diyabet Hastalarda Kalpteki Ritmik Değişiklikler

Diyabet kardiyovasküler morbidite ve mortalite açısından önemli ve bağımsız bir risk faktörüdür. Tip-2 diyabette mortalite nedeni, başta Koroner Arter Hastalığı (KAH), kronik kalp yetmezliği (KKY) ve miyokard infarktüsü gibi kardiyovasküler hastalıklardır. Diyabetik kadınlarda KAH riski yükselmekte, non-diyabetik erkeklere yaklaşmaktadır (52, 84, 93).

İyi kontrol altına alınmamış hiperglisemi ve insülinle yaratılan hipoglisemi arasında büyük dalgalanmalar gösteren diyabetliler ateromaya karşı en yatkın grubu oluşturur. Kontrol altına alınmamış diyabetikteki kronik hiperglisemi arter çeperinden mukopolisakkarid sentezinin artmasına yol açar ve bu durum düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)' lerin hapsedilmesi için uygun ortamı hazırlar. Böylece insülin yokluğunun aterojen olduğu söylenebilir. Ayrıca kan dolaşımında artan insülin aslında başka yollardan ateroma oluşumunu harekete geçirir. Lipidlerin arter çeperinden temizlenmesini inhibe eder ve hepatik plazma lipidleri sentezini artırır. Birçok hafif diyabetli ya da insülin tedavisi görenlerde zaman zaman (özellikle açlık durumunda) kan dolaşımında insülin hormonu aşırı derece mevcuttur. Diyabetlilerde aynı zamanda aktivitesi azalmış trombosit adezyon ve agregasyonu, fibrinoliz ve kan viskozitesi artmıştır. Bütün bunlar ateromalı hastalarda intravasküler tromboza ortam yaratan faktörlerdir (40, 54, 73 75).

Diyabetik hastada hipertansiyon, koroner, serebral ve periferik vasküler yatağı etkileyen büyük damar aterosklerotik hastalığı için önemli bir risk faktörüdür. Büyük damar hastalığı insidansı hem Tip-1 hemde Tip-2 diyabetikler için dramatik olarak artmıştır. Hipertansiyon, nefropati ve retinopati gibi diyabetik mikroanjiopatik komplikasyonların seyrini de hızlandırır (7, 75).

1.4. Diyabette Hipertansiyon ve Elektrokardiyografi (EKG) Değerleri

Metabolizmada insülinin görevlerinden biriside başta kalp kası olmak üzere serbest yağ asitlerini trigliserit şeklinde depolanmasına yardım etmektedir. Eksikliğinde ise serbest yağ asitlerinin parçalanarak kana salınmasına ve zamanla damarlarda yağ birikimine neden olarak ateroskleroza ve anjina pektorisde EKG bulguları normal sınırlarda olabilir veya erken bir enfarktüsün kanıtı olabilir (24). EKG akut ve kronik iskemik kalp hastalığında önemli bir tanı aracıdır. DM de EKG bulguları pekçok anahtar faktöre bağlıdır. Olayın yapısı geri dönüşümlü (iskemi) ya da geri dönüşümsüz (infarktüs) olması, süresi (akut ya da kronik), yaygınlığı (tensmural ya da subendokardiyal) ve yerleşimi (ön ya da alt arka) yanı sıra eşlik eden diğer faktörler EKG bulgularını değiştirir (73). Akut Miyokart İnfarktüs (AMI) de; EKG bulguları duvarın tam kalınlığı tutulmuşsa karakteristiktir:

- Geniş (1mm) Q ve derin (R dalgasının %25'inden büyük) R dalgası,
- Ters T dalgası, S-T yükselmesi, Erken dönemde normal sınırlardaki EKG bulguları AMI de tanısını düşündürdüğü bildirilmiştir (73, 75, 79).

Tip-1 ve Tip-2 diyabetli hastalarda proteinüri ile hipertansiyon oluşumu arasındaki ilişkinin farklı olduğu belirtilmiştir. Tip1 diyabetli hastalar ilk olarak mikroalbuminüri ile kendini gösteren nefropati gelişiminden sonra sistolik ve diyastolik kan basıncında yükselme yaşayacaklardır. Bunun aksine Tip-2 diyabetli hastalar, proteinüri gelişiminin öncesinde sistolik kan basıncında yükselme yaşayabilir. Tip-2 diyabette proteinüri primer olarak aterosklerotik vasküler hasarla ilişkilidir (71, 79, 85).

Kan basıncı düzeyi aynı zamanda proteinüri gelişimini doğrudan etkilemektedir. Arteryel kan basıncındaki büyük değişiklikler karşısında glomerüler perfüzyon basıncını ve Glomerular Filtrasyon Hızını (GFR)'yi normal sınırlar içinde tutabilme yeteneği, Tip-1 DM ve nefropatisi olan hastalarda ve ayrıca Tip-2 DM diyabeti olan hipertansiflerde bozulmuştur (1, 16). Sonuç olarak, afferent arterioler miyojenik refleks bazı populasyonlarda kaybolmuştur. Bununla beraber distal tübüler sıvıdaki artmış Na-Cl konsantrasyonu, Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemini

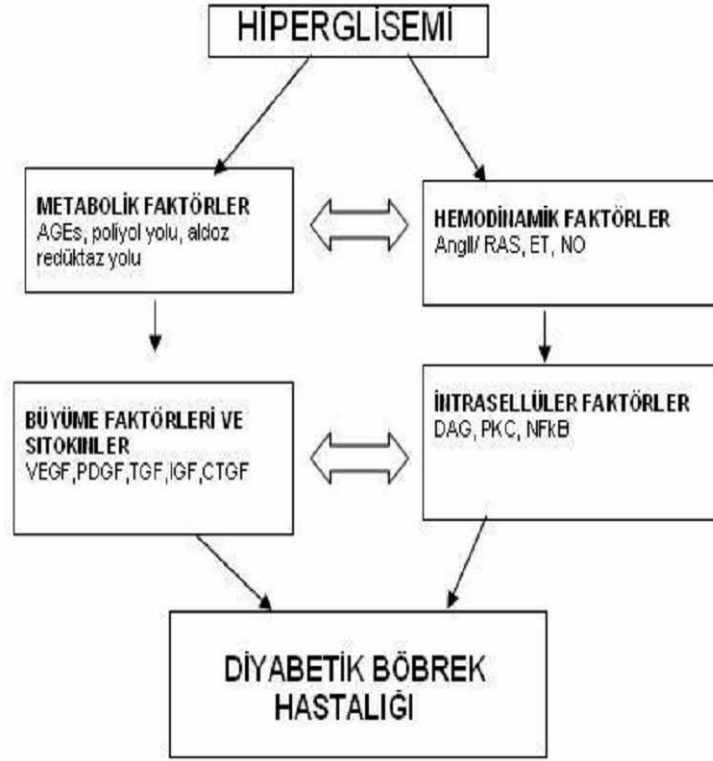
(RAAS) stimüle eder. AnjiyotensinII vazokonstrüktif etkilerinin yanı sıra ilerleyici renal hasarı artıran mitojenik ve fibrojenik özelliklere de sahiptir. Bununla birlikte, AnjiyotensinII efferent glomerüler arteriyolün vazokonstrüksiyonuna neden olur, bu da glomerüler kapiller basıncı yükseltir (79, 75).

Epidemiyolojik çalışmalar diyabetik olgularda hipertansiyon sıklığının diyabetik olmayanlara göre 2 kat fazla olduğunu göstermektedir (2). Tip-2 DM hastalarının % 60-70'inin hipertansif, olduğu Tip-1 DM olgularının hipertansiyon sıklığında Tip-2 diyabetlilerden farklı olup bu bireylerde hipertansiyon ve böbrek hastalarında ortaya çıkması ve ilerlemesi ile paralellik göstermektedir (46).

1.5. Diyabetin Üre Üzerine Etkileri

Diyabetik Nefropati (DN), diğer böbrek hastalıkları olmadan, diyabetli bir hastada sürekli idrar albumin çubuğunun pozitif olması veya günde 300 mg'dan fazla albumin atılımıdır. Diyabetik böbrekte ilk aşamada diffüz, daha sonra da eksüdatif lezyon gelişir. DM'de nefropatinin gelişmesinde ve ilerlemesinde hipergliseminin payı büyüktür ve genellikle hipertansiyonun (HT) ve kardiyovasküler hastalıklar (KVH), nefropati geliştikten sonra oluştuğu bildirilmektedir (36, 74).

Efferent arteriolde oluşan hyalinizasyon diyabete özgü histopatolojik lezyondur. Diyabetik süreçte diffüz ve nodüler interkapiller glomerüloskleroz (Kimmelstiel-Wilson sendromu) dışında renal papilla nekrozu, kronik nekrozu, kronik piyelonefrit, aterosklerotik renal arter darlığı, toksik nefropati gibi nedenlere bağlı olarak da renal tutulum görüldüğü bildirilmektedir (64, 74).



Şekil 1.5.1.:Diabetik Böbrek Hastalığının Fiziopatogenezinde Büyüme Faktörleri sitokinler, intraselüler faktörler, metabolic faktörler ve hemodinamik faktörler arasındaki ilişki. **AGEs**: Advanced Glycation end Product, **AngII**:AngiotensinII, **RAS**:Renin Angiotensin Sistem, **ET**:Endotelin, **NO**:Nitric Oksit, **VEGF**: Vasküler Endotelyal Growt Factor, **PDGF**: Platelet-Derived Growth Factor, **TGF**:Transforming Growth Factor Beta, **CTGF**:Connective Tissue Growth Factor; **NFkB**:Nuclear Factor-kappa B (85).

Diabetik nefropati patogenezinde iki temel mekanizmadan bahsedilmektedir. Bu mekanizmalar;

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

Hemodinamik mekanizmada erken değişiklikler, glomerüler bazal membranda, tübüler bazal membranda ve bowman kapsülünde kalınlaşmayı içerir. Mezanşimal hücrelerde hipertrofi olur. Hipertrofik mezanşimal hücreler ekstrasellüler matriks üretimini belirgin olarak arttırırlar. Diyabetik nefropati, geleneksel olarak primer glomerül hastalığı olarak kabul edilmişse de son dönemde fonksiyonun bozulma hızının en iyi tübülointerstisyel fibrozis ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir. Ayrıca, afferent ve efferent arteriyollerde hızlıca hiyalinozis oluşur. Glomerülere düşen mezanşimal hacmin artması sonucunda, glomerüler kapiller yüzey alanı azaldığında glomerüler filtrasyon hızı da (GFH) azalır. Sonunda difüz glomerüloskleroz oluşabilir. Bununla birlikte nodüler sklerotik lezyonlar da görülebilir (29, 77, 84).

İkinci mekanizmada ise glikotoksisite ve hemodinamik stres hücresel fonksiyonu değiştirerek poliol yolunda aldoz redüktaz yönünde artma oluşturur. Sinir, glomerül, lens ve retina gibi insüline bağlı olmayan dokularda hücre içi glukoz seviyesi hiperglisemiye bağlı olarak yükselir. Poliol yolunun en önemli enzimi olan ve bu yolun aktivitesini sınırlayan aldoz redüktaz enzimi glukozu sorbitole dönüştürürken, diğer bir enzim olan sorbitol dehidrogenaz, sorbitölü fruktoza çevirir. Sorbitol hücre zarını geçemediğinden hücre içinde birikir. Sorbitol birikimi, ozmotik etkilerle piridin nükleotidlerinin redoks durumunu değiştirerek (NADH/NAD⁺ oranında ve protein kinaz C'de artış) hücre içi miyoinositol seviyelerini azaltır. Bu durum doku hasarına neden olur. Yapılan birçok hayvan çalışmasında; miyoinositol seviyesinin azalması sonucu Na⁺/K⁺ ATP'nin inhibisyonu ve intraselüler Na⁺ artışına karşılık ikincil sinir iletim hızının yavaşladığı görülmüştür (49, 77). Ürik asit insanlarda pürin katabolizmasının son ürünüdür ve aynı zamanda oksidatif strese karşı koruyucu bir antioksidandır. Diyabetli hastalarda serum ürik asit düzeylerinin sağlıklı kişilerden daha düşük olduğu yönünde raporlar yer almaktadır (34, 41). Bu bilgiye zıt olarak bazı çalışmalarda da diyabetli kişilerde serum ürik asit düzeyinin artmış olduğu bildirilmiştir (59, 104). Ayrıca hiperüriseminin hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve renal hastalıklar için diyagnostik bir parametre olduğu da vurgulanmaktadır (34, 67).

1.6. DM Hastalarda Risk Faktörleri

- Genetik Yatkınlığı
- Hiperglisemi
- Hipertansiyon
- Glomerüler Hiperfiltrasyon
- Sigara Alışkanlığı
- Dislipidemi
- Diyetteki Protein

1.6.1 Diyabet ve Sigara Alışkanlığı

Tütün hem mikro hem de makrovasküler hastalıklarda tartışmasız risk faktörüdür (66, 95). Sigara içiminin primer hipertansiyonda, diyabette, primer glomerüler hastalıklarda, böbreği tutan sistemik hastalıklarda kronik hemodiyaliz hastalarında ya da böbrek transplantasyonu sonrasında böbrek dokusuna zarar vererek son dönem böbrek yetersizliğinin gidişini hızlandırdığı bildirilmektedir (36, 72). Sigara oksidan ajanlar aracılığı ile diyabetik nefropatinin patogenezinde rol oynamaktadır (65).

Nikotinin hücresel membranlardan geçişi ortamın pH'sı ile yakından ilişkilidir. Asidik pH'da iyonize olan nikotin, hücre membranlardan geçemez. Fizyolojik pH'da ise nikotinin % 23-31'i noniyonize halde olup biyolojik membranları kolaylıkla geçebilmektedir (12). Solunum yoluyla alınan nikotin, 5 dakika içerisinde maksimum konsantrasyona ulaşmaktadır. Nikotinin dağılım yarı ömrü 7-10 dakika olup, eliminasyon yarı ömrü ise 1-4 saattir. Akciğerlerden beyne geçişi ise, 7-10 saniye kadardır (12, 45).

Düşük dozda nikotin, nikotinik reseptörlerin aktivasyonunu artırarak adrenalinin salgılanmasını artırmaktadır. Artan adrenalin miktarı ise, solunum sayısını, kan basıncını ve kan glikoz düzeyini artırmaktadır. Yüksek dozda alınan nikotin ise asetil kolin reseptörlerini bloke etmekte olup, toksik etki göstermektedir. Nikotinin inektisit etkisi de asetil kolin reseptörlerinin bloke etmesinden kaynaklanmaktadır (98, 99, 101).

İnsanlarda, nikotinin yaklaşık % 70-80'i kotinine dönüşmektedir. Bu dönüşüm iki aşamada olmaktadır. İlk aşamada nikotin, sitokrom p-450 (CYP) enzim sistemi ile nikotin iminyum iyonuna, ikinci aşamada ise aldehit oksidaz ile kotinine dönüşmektedir (45, 99)

1.6.2. Diyabetes Mellitus ve Osteoporoz (OP)

Osteoporoz düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikromimari yapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinde ve kırığa yatkınlıkta artışla karakterize olan sistemik bir iskelet hastalığıdır (32).

Osteoporoz, yeni kemik yapımında bir duraklama veya kemik rezorbsiyonunda artma sonucunda ortaya çıkar (89). Yaş, cinsiyet ve ırk, kemik kütlesi ve kırık riski için en güçlü belirleyicilerdir. İkincil nedenler olmaksızın erkeklerde ve menopozdan önce kadınlarda yaklaşık olarak yılda % 0.25-1 kemik kaybı olmaktadır. Perimenopozal ve postmenopozal dönemde, kadınlarda bu kayıp % 2-5 kadar hızlanmaktadır. Menopoz ile ortaya çıkan gonadal yetersizliğe bağlı gelişen östrojen eksikliği kadınlardaki hızlı kemik kaybından sorumludur. Kemik döngüsü sistemik hormonlarla, osteoklast ve osteoblast fonksiyonlarını etkileyen lokal faktörlerle kontrol edilmektedir (Tablo 1.6.2.1.) (4, 32, 89).

Osteoporoz patofizyolojisinde 3 faktörün dikkate alınması gerektiği bildirilmiştir (89).

1-Doruk kemik kütlesi (DKK)

2-Kemik yapım-yıkım döngüsünün hızı

3-Kemiğin organik matriksinde meydana gelen değişiklikler.

Doruk Kemik Kütlesi (DKK) erişilebilen en yüksek kemik kütlesi seviyesidir. DKK' ine erişme yaşı en geç 35 olarak belirlenmiştir. Daha sonra gelişecek kemik kaybını ve kırık riskini tayin etmede önemlidir. Esas genetik olarak belirlenmiştir ancak uygun kalsiyum alımı ile birlikte dengeli beslenme, egzersiz, normal pubertal gelişim, genel iyi bir sağlık durumu da DKK belirleyicilerindedir (2, 89).

Tablo 1.6.2.1. Kemik Döngüsünde Etkili Lokal ve Sistemik Faktörler (2)

	Hormonlar
Aktif D vitamini metaboliti (1,25(OH)2D3)	Glukagon
Parathormon	Tiroid Hormonları
Kalsitonin	Büyüme Hormonu
Kortikosteroidler	Gastrin, Sekretin
Östrojen	Androjen
İnsülin	Prostaglandinler (PGE2)
Biyolojik Ajanlar	İyonlar
Albumin	Kalsiyum
Tranforming	Büyüme Faktörü Magnezyum
Bakteri Endotoksinleri	Fosfat, Pirofosfat
Aktive Olmuş Komplemanlar	Potasyum
İmmun Sitokinler (IL-1, IL-6, TNF, IFN)	Fluorid Antikorlar
İlaçlar	Lokal Büyüme Faktörleri
Tetrasiklinler	Trombosit Kökenli Büyüme Faktörleri
Tiazidler	Tranforming Büyüme Faktörü
Antikonvülzanlar	
İmidazol	

Etiyolojiye göre yapılan sınıflandırma yaygın olarak kullanılmaktadır. Buna göre osteoporozun primer ve sekonder olarak sınıflandırıldığı ayrıca bunların da aşağıda gösterildiği gibi bir sınıflandırmaya tutulduğu bildirilmektedir (27).

Buna göre;

1. Primer Osteoproz (POP):

a. İdiyopatik OP:

i. Juvenil tip

ii. Adult tip

b. İnvolyusyonel OP:

i. Postmenopozal OP (Tip 1)

ii. Senil OP (Tip 2)

2. Sekonder Osteoproz (SOP):

a.Endokrin nedenler: Hipogonadizm, over agenezisi, hipertroidi, hiperparatiroidi, Cushing hastalığı, Diyabetes Mellitus

b. Malign nedenler: Multipl Myelom, lösemi, lenfoma, mastositozis

c. İlaçlar: Heparin, etanol, tiroid hormonu, antikonvülzanlar, kemoterapiler, glukokortikoidler, metotreksat, siklosporin, uzun süreli antiasit kullanımı

d.Kollajen sentez bozuklukları: Homosistinüri, Ehler-Danlos sendromu, Osteogenesis imperfecta, Marfan sendromu

e. Hepatik ve gastrointestinal nedenler: Primer biliyer siroz, subtotal gastrektomi, hemokromatozis, kronik obstruktif sarılık, malabsorbsiyon sendromu, laktaz eksikliği, karaciğer sirozu

f. Beslenme: Kalsiyumdan fakir, proteinden zengin diyet

g. Kronik alkolizm ve sigara

h. Romatizmal hastalıklar

i. İmmobilizasyon

j. Diğerleri: Kronik obstruktif akciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, gebelik ve laktasyon, renal hiperkalsüri

Sekonder osteoporoz nedenleri arasında gösterilen DM, değişik nedenli bozuklukların heterojen bir grubu olmakla birlikte, hiperglisemi, mutlak veya rölatif insülin yetersizliği ya da insüline direnç, ve bazı uzun dönem komplikasyonların gelişmesine eğilimle karakterizedir. Diyabetik komplikasyonlar hassas dokulardaki yapısal ve fonksiyonel değişikliklerden kaynaklanır. Bu komplikasyonlar; metabolik anormallik, hiperglisemi ve insülin yetersizliği olmayan bireylerde nadiren görülür. Bu mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların patogenezlerinden sorumlu mekanizmalar araştırılmaktadır (32). Öne sürülen mekanizmalardan bazıları değişmiş miyoinozitol metabolizması, non-enzimatik glikozilasyon, değişmiş hemodinamikler ve genetik faktörlerdir. Ancak bu mekanizmalardan hangisinin direkt olarak komplikasyon patogenezinden sorumlu olduğu bilinmemektedir. Bilinen şudur ki

diyabetik tüm hastalarda bu komplikasyonlar gelişmemektedir ve komplikasyon gelişim oranı ve ciddiyetinde değişiklik göstermektedir (89, 91).

Diyabetik hastalarda iskelet ve kemik metabolizmasının etkilendiği uzun süredir bilinmekte ve DM OP için muhtemel bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Özellikle ayak iskeletinde görülen lokalize kemik değişiklikleri muhtemelen anjiopatik ve nöropatik değişikliklerin birlikteliğiyle ilişkili olmakla birlikte, ‘diyabetik osteopati’ veya ‘diyabetik osteopeni’ olarak isimlendirilen spesifik yaygın kemik hastalığının gerçekten olup olmadığı ve diyabetin klinik bulgularıyla ilişkisi halen belirsizdir. Özellikle de diyabet ve yaygın osteopeni arasındaki nedensel ilişkiye yönelik hipotezler kanıtlanmamıştır. Diyabetik olgularda osteopeni ve osteoporoz prevalans ve insidansı gözönüne alınırsa, diyabet kontrolü ve kemik metabolizması arasındaki direkt ilişki de olduğu kadar cinsiyetin etkisinde de çelişki olduğu bildirilmektedir (58, 91).

Tip-2 DM olgularının kemik mineral yoğunluklarının normal hatta artmış olmasının nedenlerinden biri olarak vücut kütlesi gösterilmektedir. Bu olguların çoğu aşırı kiloludur. Aşırı kiloluluk yağ dokusunda testosteronun östradiole, androstenedionun da östrona dönüşümünü hızlandırarak osteoporozu karşı koruyucu rol oynamaktadır. Ayrıca Tip-2 DM’ta insülin direncine ikincil gelişen hiperinsülinizmin kemiklerde mitojenik ve anabolik etkisi vardır. Hiperinsülinizm varlığında seks hormonlarını bağlayıcı globulin (SHBG) azalır. Sonuçta serbest östradiol yükselmesi her iki cinsten de yaşa bağlı kemik kaybını azaltır (9, 75, 86).

Kemik mineral kaybının şiddeti glukozüri, açlık kan şekeri ve glikozile Hb düzeyi ile ilişkili bulunmuştur (86). Diyabetik osteopeni patogenezinin katkısı olan faktörlerin bazıları devamlı hiperglisemik durum, böbreklerden kalsiyum-fosfat kaybı, insülin benzeri büyüme faktörü etkisinde azalma, glikozilasyon son ürünlerinin oluşumu ve nöropati, nefropati gibi diyabetik komplikasyonlar, D vitamini metabolizma değişiklikleri ve osteoblast işlevlerinde azalma olarak sıralanabilir. Osteoblastik defisitinin diyabetik osteopeni oluşumunda major bir rol aldığı öne sürülmüştür. Tek başına devamlı hipergliseminin osteoblast proliferasyonunu ve osteoblastların parathormon ile 1-25 dihidroksi D vitamini (1-25 (OH)₂ D)’ne cevabını baskıladığı gösterilmiştir. 1-25 dihidroksi D vitamini osteoblastların cevabının azlığı diyabetik hastalarda 1-25 dihidroksi D vitamini

verilmesi sırasında serum osteokalsin düzeyindeki artışın düşük olduğunun gösterilmesi ile kanıtlanmıştır (9, 86).

2. MATERYAL VE METOT

2.1. Materyal

Çalışmamıza Kars Devlet Hastanesi Dahiliye Polikliğine 25.06.2007 ile 30.02.2008 tarihleri arasında başvuran Tip-2 D.M. tanısı daha önce konmuş ve oral antidiyabetik ilaçlar (Glipizid, Gliklazid, Repaglinid) kullanan 40 ile 60 yaşları arası, kontrol amacıyla başvuran bunlardan 4 erkek 5'i kadın hipertansiyon hastası olmak üzere ve sigara kullanmayanlarda son beş yılın ölçü alındığı ve hipertansiyon hastaları dışında Ace inhibitörleri kullanmayan kilo ve yaş ayırımı yapılmaksızın 71 olgu (38 kadın , 33 erkek) alındı. Olgular;

1.Grup, sigara kullanan 17 erkek

2.Grup, sigara kullanmayan 16 erkek

3.Grup sigara kullanann 20 kadın

4.Grup sigara kullanmayan 18 kadın olmak üzere 4 grup oluşturuldu.

2.1.1. Çalışmada Kullanılan Aletler

- EKG Cihazı (Delta Plus 202572 cardioline)
- Biyokimya Analizatörü (ArcHitect C8000)
- Santrifüj Cihazı (NF 8000)
- EKG Jeli
- Enjektör
- Otomatik Pipetler (Brand)
- Tansiyon Aleti (Erka)
- Steteskop (Erka)

3. METOT

3.1. Kan Basıncının Ölçülmesi

Hastalar, en az 5 dakika dinlendirildikten sonra oturur vaziyette, sağ koldan *a.brahialis* hissedilerek uygun manşon ile tansiyonları ölçüldü ve kaydedildi. Sistolik >140 mmHg ve diastolik > 90 mmHg değerler hipertansiyon olarak, sistolik 120 mmHg ve diastolik 80 mmHg değerler ise normal değerler olarak tanımlandı.

3.2. Kalp Atım Sayısının Ölçülmesi

Delta plus 202572 cardioline EKG cihazı kullanılarak 25mm/sn hızla, 10 mm/mv voltajla çekildi ve tek kullanımlık elektrodlar vasıtası ile göğüs duvarından yapıldı. Hastadan sırt üstü yatar (supine) pozisyonda ve 10 dk'lık istirahati takiben EKG kaydı alındı. EKG'si çekilen hastaların iki R dalgası arasındaki kareler sayılarak $KAH=1500/2R$ fomülünden kalp atım sayısı hesaplandı.

3.3.Biyokimyasal Kan Parametrelerinin Ölçülmesi

Hastaneye kontrol amacıyla gelen ve sekiz saat açlığa takiben Tip-2 Diyabetli hastaların *V. Brachialis* proximali turnikeyle sıkılarak hissedilen venden kan alınarak tüplere boşaltıldı. NF 8000 marka santrifüj cihazında 4000 devirde 5 dk santrifüj edildi. Üstte kalan serum kısmı raçlara yerleştirildi. Hastanın ismi ve bakılacak serum değerleri seçilerek ArcHitect C8000 analizatörüne Reflotron roche kiti kullanılarak 30 d analiz edilerek sonuçlar alındı. Yerleştirilen numunelerde glukoz (açlık kan şekeri), Kalsiyum, Albumin, Kreatinin'e bakıldı.

4. İSTATİSTİKSEL HESAPLAMALAR

Araştırmada elde edilen verilerin ortalamaları, standart sapmaları, standart hatalarını hesaplamak için SSPS 16.0 paketi kullanıldı. Değerlendirilen parametrelerin gruplar arasındaki istatistiksel farklarının anlamlılığını değerlendirmek için "Ki-Kare" testi kullanılmıştır. Gruplar kendi aralarında sigara içenler, sigara içmeyenler ve kadın erkek olarak sınıflandırılarak istatistiksel değerlendirmeler yapıldı. $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

5.1. Tip-2 Diyabetli Hastalarda Açlık Kan Glukoz Düzeylerinde Belirlenen Değişiklikler

Tip-2 Diyabetli tüm gruplara ait hastalarda Açlık Kan Glukoz düzeylerinde belirlenen değişiklikler Tablo 5.1. ve Grafik 5.1.'de gösterilmiştir.

Sigara içen (3.Grup) ve içmeyen (4.Grup), Tip-2 Diyabetli kadınlar arasında ve içen (1.Grup) ve içmeyen (2.Grup) Tip-2 Diyabetli erkekler arasında yapılan istatistiki değerlendirmelerde açlık kan glukoz açısından önemli bir fark tespit edilemedi.

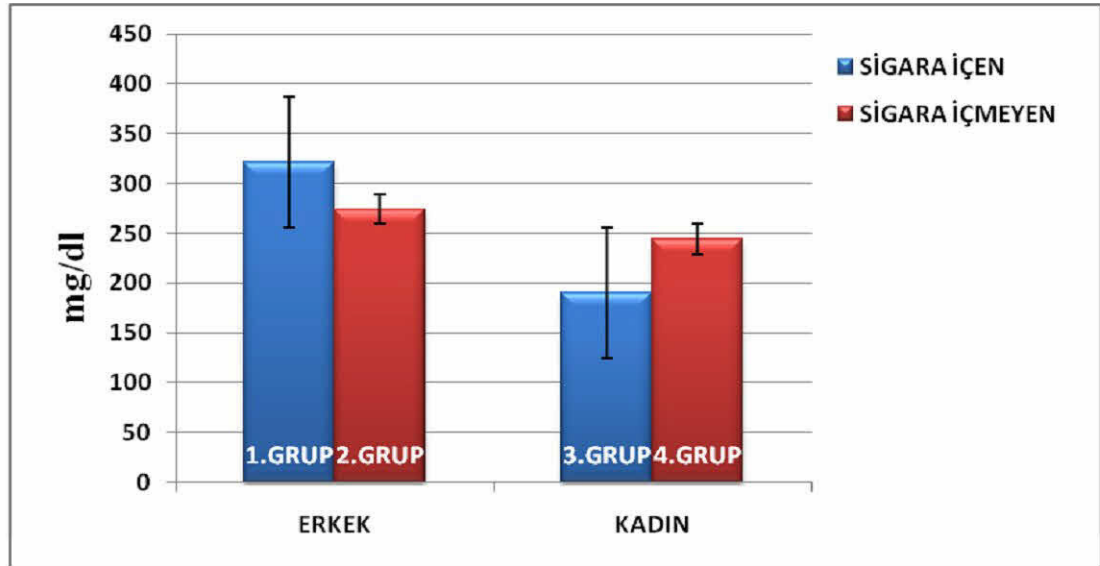
Tip-2 Diyabetli sigara içen erkekler (1.Grup) ile Sigara içen kadınlar (3.Grup) arasında yapılan kıyaslamada istatistiki açıdan önemli bir fark tesbit edildi. ($p<0.05$)

Tip-2 Diyabetli Sigara içmeyen erkekler (2.grup) ile Sigara içmeyen kadınlar (4.grup) arasında yapılan istatistiki değerlendirmelerde Açlık kan glukoz düzeyi açısından önemli bir fark tespit edilemedi.

Tablo 5.1. Tip-2 Diyabet Hastalarda Açlık Kan Glukoz Düzeyleri

ERKEK		KADIN	
1.Grup (mg/dl) n=17	2.Grup (mg/dl) n=16	3.Grup (mg/dl) n=20	4.Grup (mg/dl) n=18
321±34 ^a	274±39	190±21 ^b	244±31

a= $p>0,05$, b= $p<0,05$, a-b= $p<0,05$



Grafik 5.1. Açlık Kan Glukoz Düzeyleri

1.Grup, sigara kullanan 17 erkek,2.Grup, sigara kullanmayan 16 erkek

3.Grup, sigara kullanan 20 kadın,4.Grup, sigara kullanmayan 18 kadın

5.2. Tip-2 Diyabetli Hastalarda Kan Albumin Düzeylerinde Belirlenen Değişiklikler

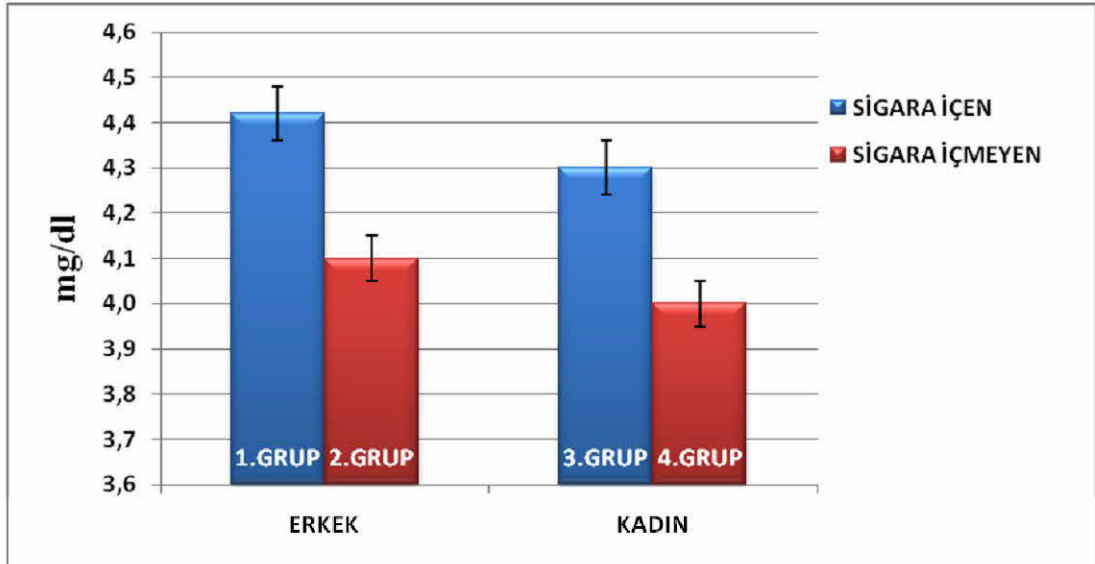
Tip-2 Diyabetli tüm gruplara ait hastalarda Kan Albumin düzeylerinde belirlenen değişiklikler Tablo 5.2. ve Grafik 5.2.'de gösterilmiştir.

Sigara içen (3.Grup) ve içmeyen (4.Grup), Tip-2 Diyabetli kadınlar arasında ve içen (1.Grup) ve içmeyen (2.Grup) Tip-2 Diyabetli erkekler arasında yapılan istatistiki değerlendirmelerde kan albumin açısından önemli bir fark tespit edilemedi.

Sigara içen Tip-2 Diyabetli kadınlar ile erkekler ve Sigara içmeyen Tip-2 Diyabetli kadınlar ile erkekler arasında yapılan istatistiki değerlendirmelerde kan albumin açısından önemli bir fark tespit edilemedi.

Tablo 5.2. Tip-2 Diyabet Hastalarda Kan Albumin Düzeyleri

ERKEK		KADIN	
1.Grup (g/dl) n=17	2.Grup (g/dl) n=16	3.Grup (g/dl) n=20	4.Grup (g/dl) n=18
4.429±0.13	4.159±0.16	4.365±0.11	4.089±0.16



Grafik 5.2. Kan Albumin Düzeyleri

1.Grup, sigara kullanan 17 erkek, 2.Grup, sigara kullanmayan 16 erkek

3.Grup, sigara kullanan 20 kadın, 4.Grup sigara kullanmayan 18 kadın

5.3. Tip-2 Diyabetli Hastalarda Kan Kreatinin Düzeylerinde Belirlenen Değişiklikler

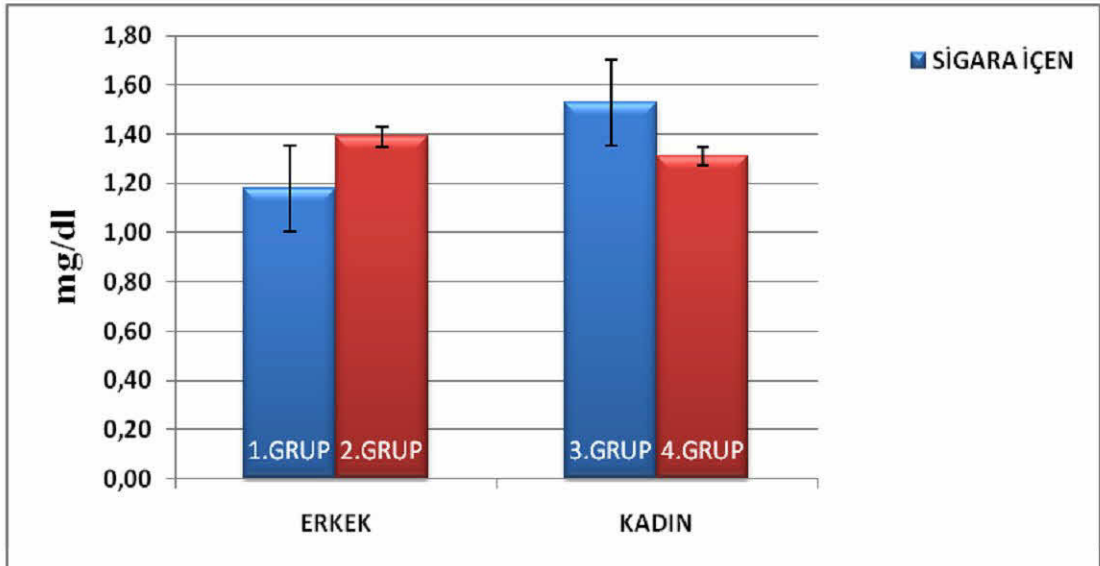
Tip-2 Diyabetli tüm gruplara ait hastalarda kan kreatinin düzeylerinde belirlenen değişiklikler Tablo 5.3. ve Grafik 5.3.'de gösterilmiştir.

Sigara içen (3.Grup) ve içmeyen (4.Grup), Tip-2 Diyabetli kadınlar arasında ve içen (1.Grup) ve içmeyen (2.Grup) Tip-2 Diyabetli erkekler arasında yapılan istatistiki değerlendirmelerde kan kreatinin açısından önemli bir fark tespit edilemedi.

Sigara içen Tip-2 Diyabetli kadınlar ile erkekler ve Sigara içmeyen Tip-2 Diyabetli kadınlar ile erkekler arasında yapılan istatistiki değerlendirmelerde kan kreatinin açısından önemli bir fark tespit edilemedi.

Tablo 5.3. Tip-2 Diyabet Hastalarda Kan Kreatinin Düzeyleri

ERKEK		KADIN	
1.Grup (mg/dl) n=17	2.Grup (mg/dl) n=16	3.Grup (mg/dl) n=20	4.Grup (mg/dl) n=18
1.18±0.13	1.39±0.16	1.53±0.34	1.31±0.23



Grafik 5.3. Kan Kan Kreatinin Düzeyleri

1.Grup, sigara kullanan 17 erkek, 2.Grup, sigara kullanmayan 16 erkek
3.Grup, sigara kullanan 20 kadın, 4.Grup, sigara kullanmayan 18 kadın

5.4. Tip-2 Diyabetli Hastalarda Sistolik ve Diastolik Kan Basınçları Değerlerinde Belirlenen Değişiklikler

Tip-2 Diyabetli tüm gruplara ait hastalarda Sistolik ve Diastolik Kan Basınçları değerlerinde belirlenen değişiklikler sistolik ile diastolik tablo 5.4. ve grafik 5.4.'de gösterilmiştir.

Sigara içen (3.Grup) ve içmeyen (4.Grup), Tip-2 Diyabetli kadınlar arasında ve içen (1.Grup) ve içmeyen (2.Grup) Tip-2 Diyabetli erkekler arasında yapılan istatistiki değerlendirmelerde Sistolik ve Diastolik Kan Basınçları açısından önemli bir fark tespit edilemedi.

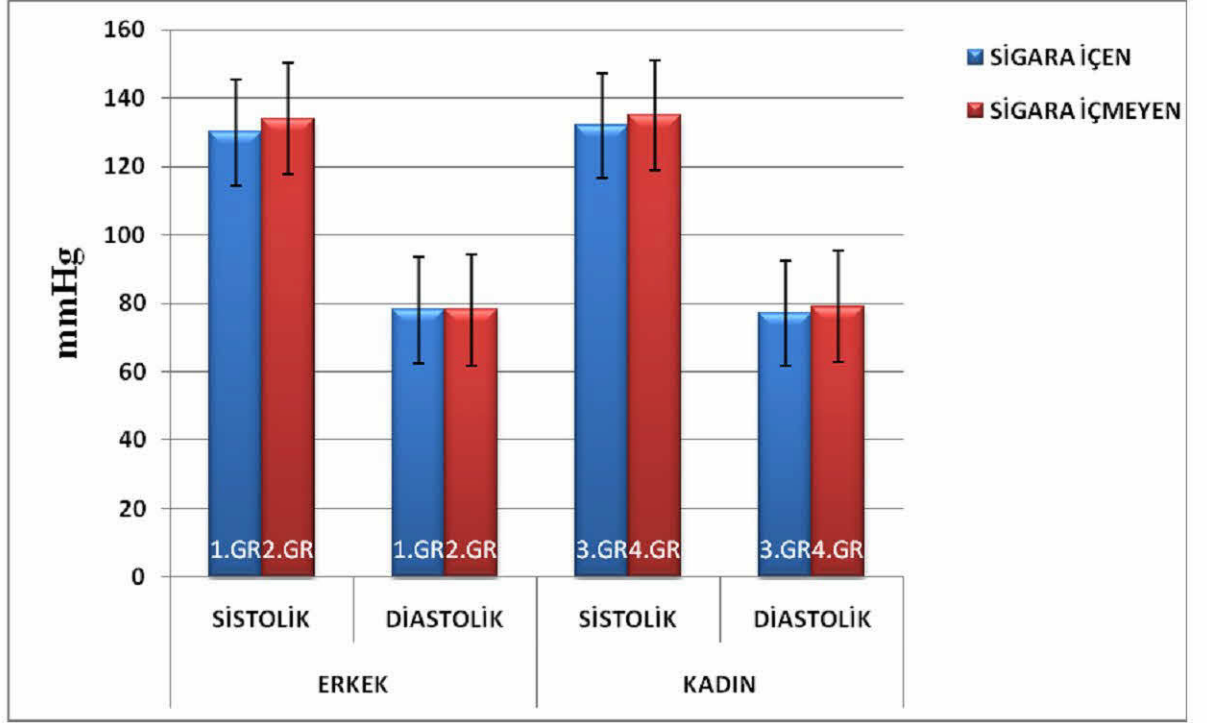
Sigara içen Tip-2 Diyabetli kadınlar ile erkekler ve Sigara içmeyen Tip-2 Diyabetli kadınlar ile erkekler arasında yapılan istatistiki değerlendirmelerde Sistolik ve Diastolik kan basınçları açısından önemli bir fark tespit edilemedi.

Tablo 5.4. Tip-2 Diyabet Sistolik ve Diastolik Kan Basınçları Değerleri

ERKEK SİSTOLİK		KADIN SİSTOLİK	
1.Grup (mmHg) n=17	2.Grup (mmHg) n=16	3.Grup (mmHg) n=20	4.Grup (mmHg) n=18
130.5±3.7	134.2±4.9	132.0±4.4	135.3±3.5

ERKEK DİASTOLİK		KADIN DİASTOLİK	
1.Grup (mmHg) n=17	2.Grup (mmHg) n=16	3.Grup (mmHg) n=20	4.Grup (mmHg) n=18
78.50±2.0	78.95±2.1	77.0±1.6	79.47±1.9

1.Grup, sigara kullanan 17 erkek, 2.Grup, sigara kullanmayan 16 erkek
3.Grup, sigara kullanan 20 kadın, 4.Grup, sigara kullanmayan 18 kadın



Grafik 5.4. Kan Basınçları Değerleri

1.Grup, sigara kullanan 17 erkek, 2.Grup, sigara kullanmayan 16 erkek

3.Grup, sigara kullanan 20 kadın, 4.Grup, sigara kullanmayan 18 kadın

5.5. Tip-2 Diyabetli Hastalarda Kan Kalsiyum Düzeylerinde Belirlenen Değişiklikler

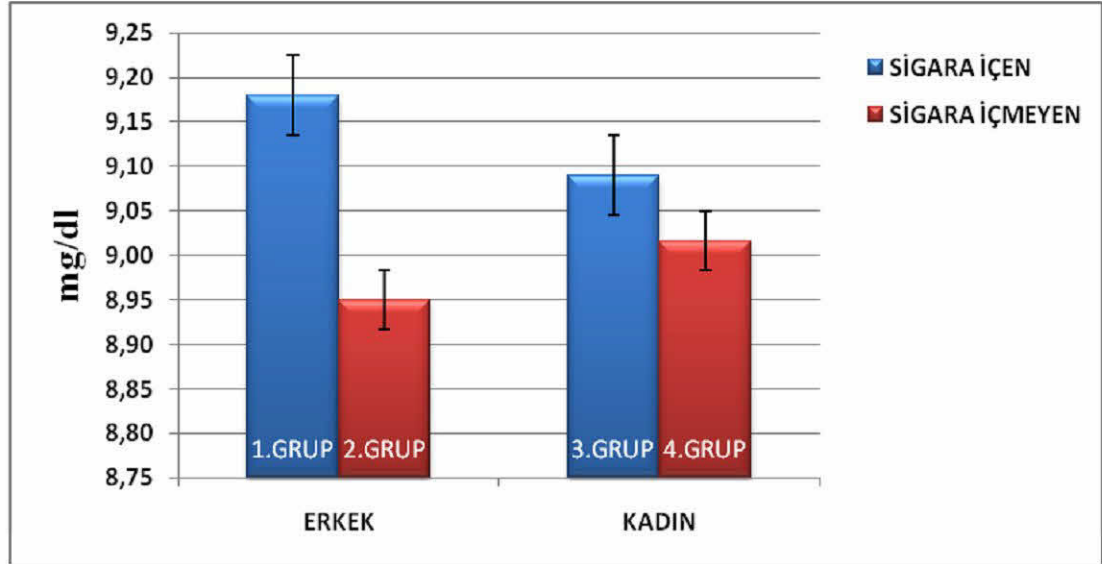
Tip-2 diyabetli tüm gruplara ait kan Ca düzeylerinde belirlenen değişiklikler tablo 5.5. ve grafik 5.5.'de gösterilmiştir.

Sigara içen (3.grup) ve içmeyen (4.grup) Tip-2 Diyabetli kadınlar arasında ve yine içen (1.grup) ve Sigara içmeyen Tip-2 Diyabetli erkekler (2.grup) arasında yapılan kıyaslamalarda kan Ca açısından önemli bir fark tespit edilemedi.

Sigara içen Tip-2 diyabetli kadınlar ile erkekler arasında ve sigara içmeyen Tip-2 diyabetli kadınlar ile erkekler arasında yapılan istatistik değerlendirmelerde de önemli bir fark gözlenmedi.

Tablo 5.5. Tip-2 Diyabet Hastalarda Kan Kalsiyum Düzeyleri

ERKEK		KADIN	
1.Grup (mg/dl) n=17	2.Grup (mg/dl) n=16	3.Grup (mg/dl) n=20	4.Grup (mg/dl) n=18
9.180±0.13	8.956±0.17	9.090±0.11	9.016±0.15



Grafik 5.5. Kan Kalsiyum Düzeyleri

1.Grup, sigara kullanan 17 erkek, 2.Grup, sigara kullanmayan 16 erkek

3.Grup, sigara kullanan 20 kadın, 4.Grup, sigara kullanmayan 18 kadın

5.6. Tip-2 Diyabetli Hastalarda Kalp Atım Sayısı Değerlerinde Belirlenen Değişiklikler

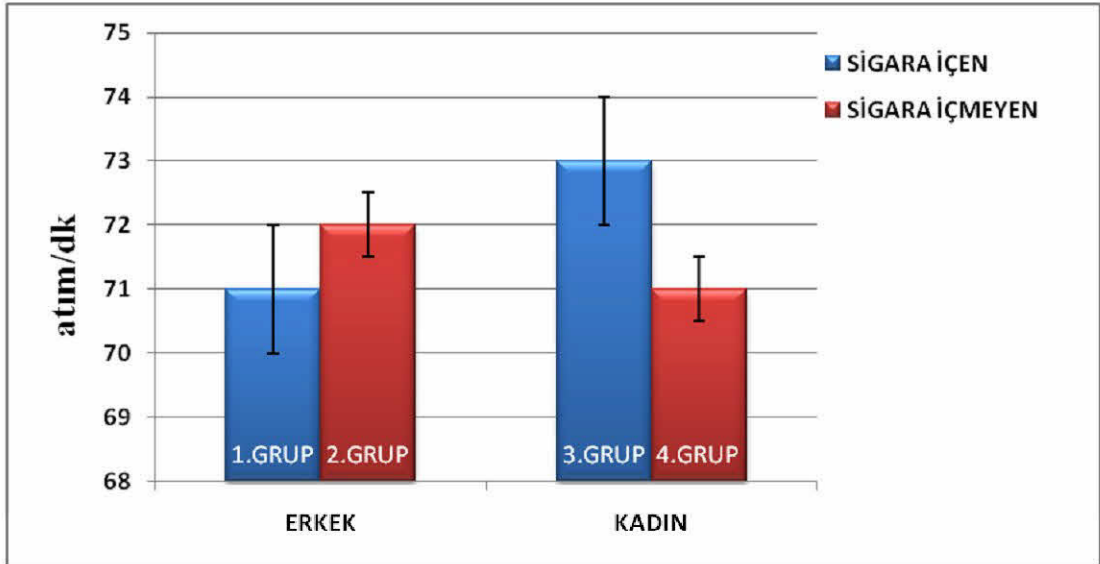
Tip-2 diyabetli tüm gruplara ait hastalarda kalp atım sayısı düzeylerinde belirlenen değişiklikler tablo 5.6. ve grafik 5.6.'de gösterilmiştir.

Sigara içen (3.Grup) ve içmeyen (4.Grup), Tip-2 diyabetli kadınlar arasında ve içen (1.Grup) ve içmeyen (2.Grup) Tip-2 Diyabetli erkekler arasında yapılan istatistiki değerlendirmelerde kalp atım sayısı açısından önemli bir fark tespit edilemedi.

Sigara içen Tip-2 diyabetli kadınlar ile erkekler ve Sigara içmeyen Tip-2 diyabetli kadınlar ile erkekler arasında yapılan istatistiki değerlendirmelerde kalp atım sayısı açısından önemli bir fark tespit edilemedi.

Tablo 5.6. Tip-2 Diyabet Hastalarda Kalp Atım Sayısı Değerleri

ERKEK		KADIN	
1.Grup (atım/dk) n=17	2.Grup (atım/dk) n=16	3.Grup (atım/dk) n=20	4.Grup (atım/dk) n=18
71±2	72±4	73±3	71±3



Grafik 5.6. Kalp Atım Sayısı Değerleri

1.Grup, sigara kullanan 17 erkek, 2.Grup, sigara kullanmayan 16 erkek

3.Grup, sigara kullanan 20 kadın, 4.Grup, sigara kullanmayan 18 kadın

6. TARTIŞMA ve SONUÇ

Tip-2 diyabetes mellitus, dünyada bütün yaş gruplarında sık görülen bir endokrin hastalığı olarak, diyabet vakalarının yaklaşık %80-90'ını oluşturduğu ve tipik olarak ileri yaşlarda ortaya çıktığı bildirilmektedir (31, 61). Fakat son dönemlerde gençlerde ve çocukluk çağında da görülmeye başlandığı tespit edilmiştir (17). Dünyada şu anda 140 milyon diyabet hastası olduğu ve 2025 yılında bu sayının 300 milyona yükseleceği tahmin edilmektedir (43). Diyabet hastalığının tanısı, tedavisi ve komplikasyonlarının önlenmesi için sarfedilen bütün çabalara rağmen, mortalite hızının düştüğünü gösterecek hiçbir işaret bulunmamaktadır (61). ABD'de 1980'den 1996'ya kadar diğer multifaktöriyel hastalıklardan; yaşa göre düzeltilmiş mortalite hızları düşme eğilimi sergilerken, aynı dönemde diyabete bağlı ölümler %30 oranında bir artışla ölüm sebepleri arasında yedinci sırada yer aldığı bildirilmektedir. (63, 80). Kardiovasküler hastalıklar ve diyabet gibi kronik hastalıklar ölüm nedenlerinin başında gelmektedir (51, 88).

Lipid, protein ve karbonhidrat metabolizma bozuklukları ile seyreden kompleks metabolik bir hastalık olan Tip-2 diyabetin komplikasyonları; retinopati, nefropati, nöropati, kalp hastalıkları, hipertansiyon, gebelik komplikasyonları, periodontal hastalık v.b. çok geniş bir yelpazeyi kapsamaktadır (56, 63, 64). Hastalığın başlangıcı ve tanı konulması arasında ortalama 4-7 yıl gibi bir süre olduğu düşünülürse, toplumda herhangi bir anda tanı konulmamış diyabet hastalarının mevcut olduğu kolayca görülebilmektedir. Diyabet tanısı konulduğu esnada bu hastalarda bazı diyabetik komplikasyonlar gelişmiş durumda olduğu ve bu bilgilerle değerlendirildiğinde Tip-2 diyabet, bir toplumda halk sağlığı durumunu ortaya koymak için kullanışlı bir parametre olabilmektedir (21, 63, 102). Tip-2 diyabet patogenezi oldukça karmaşıktır ve birçok yönden halen tartışma konusudur. Kalıtımı çok sayıda geni kapsamakta ve çevresel faktörlerle güçlü bir ilişkisi bulunmaktadır. Tip-2 diyabet için risk faktörleri ise birkaç çok iyi incelenmiş ve tanımlanmış durumun yanısıra oldukça tartışmalı olan birçok çevresel faktörü içerir (51, 88).

Sigara, Tip-2 diyabet için tartışmalı risk faktörlerinden birisidir. Tütün ve sigara dumanının 4000'e yakın kimyasal maddenin var olduğu ve son on yılda sigaranın Tip-2 diyabet için bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösteren sonuçlar içeren araştırmaların sayısı artmıştır (63, 80).Yapılan araştırmalar (53, 93). Sigara ve Tip-2 diyabet arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermektedir Araştırmalarda kullanılan tanı kriterleri, laboratuvar tetkikleri, katılımcı sayısı, katılımcıların belirlenme şekli, izleme şekli ve süresi, verilerin analiz tekniği, çok değişkenli analizlerde yer alan parametreler açısından bir standart mevcut olmamasına rağmen sonuçlar, sigaranın Tip-2 diyabet gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmektedir (53, 63).

Sigaranın Tip-2 diyabet gelişiminde nasıl bir mekanizma ile rol oynadığı ise açık değildir (80). Sigara ile Tip-2 diyabet arasındaki ilişki konusunda yapılan çalışma sonuçları birbiri ile çelişki içerisindedir. Çalışmaların (53, 63, 80) bir kısmında ortaya konan doz-yanıt ilişkisi, Tip-2 Diyabet gelişim oranındaki artışların sigaraya bağlı risk artışları olduğunu doğrular niteliktedir. Diğer taraftan sigaranın pankreas dokusuna karşı direkt toksik etkilere de sahip olabileceğine ve sigara içen erkeklerde beta hücre fonksiyonunun bozuk olduğunu düşündüren bulgular mevcuttur (94). Rimm E.B. ve ark.'ları (1995) yaptıkları araştırmada 40-59 yaş arası 7735 erkeğin 12.8 yıl süreyle izlendiği bu çalışmada veriler yaşa ve vücut kitle indeksine göre düzeltildikten sonra halen sigara içenlerde, hiç içmemiş olanlara göre benzer olarak bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçları sigara ve Tip-2 diyabet arasındaki ilişkinin sigaradan bağımsız geliştiği ve sigaranın Tip-2 diyabet oluşumunda önemli bir rolünün olmadığı kanaatini vurgulamıştır.

Sigara kullanımının kortikosteroidler, katekolaminler gibi hormonların salımının arttırarak serum glukoz düzeylerindeki artışa sebep olduğu bildirilmektedir (99). Sigara dumanında bulunan nikotin, karbonmonoksit ve diğer maddeler arteriel spazma ve ateroskleroza sebep olarak çizgili kaas kan akımını düşürdüğü, endotel fonksiyonunu bozarak insülin aracılı glukoz dağılımını bozduğu bildirilmiştir (80, 93, 99). Yapılan bir araştırmada Işıksoluğu ve ark. (1994) sigara içen ve içmeyenlerde serum glukoz düzeylerinde istatistiksel olarak fark olmadığını rapor

etmişlerdir (47). Yapılan başka bir araştırmada ise hipertansif diyabetiklerde açlık serum glukoz ve insülin düzeylerinin normotansif diyabetiklerden daha yüksek olduğu saptanmıştır. (87). Yaptığımız araştırmada ise, sigara ve cinsiyet faktörü ile birlikte değerlendirildiğinde sigara kullanan erkek ve kadınlarda istatistik açıdan önemli bir fark ($P<0,05$) gösterdiği, sigara kullanmayan erkek ve kadınlar arasında istatistiki açıdan önemli bir değişiklik olmadığı belirlenmiştir. sigara kullanan kadın ve erkeklerdeki bu farklılığın nedeninin cinsiyet hormonları olduğunu düşünmekteyiz çünkü östrojen hormonu insüline benzer etki göstermektedir.

Son yıllarda sigaranın normal kişilerde bile böbrek fonksiyonları üzerine olumsuz etkilerinin olduğu anlaşılmıştır. Garber ve ark. (1994) sigara içenlerde içmeyenlere göre diyabet tanısı olmamasına rağmen, sigara ile mikroalbuminürü arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Sigara içen diyabetik hastalarda albuminüri ve nefropatinin sigara içen diyabetik hastalarda nefropati görölme riskinin içmeyenlere göre daha fazla olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (11). Sigara içilmesi diyabette mikroalbuminüri riskini anlamlı derecede artırmaktadır (15). İnsüline bağlı DM hastalarında sigara içenlerde içmeyenlere göre albumin atılımının 2.8 kat yüksek olduğu bildirilmektedir (11). Albuminüri ve retinopati gelişiminin sigara içenlerde daha fazla olduğu bildirilmektedir (8). Diyabetik hastalarda ACE inhibitörlerinin mikroalbuminüriyi azalttığını gösteren birçok çalışma olmasına rağmen sigara içenlerde ACE inhibitörlerinin albumin atılımı üzerine etkisini inceleyen bir çalışmaya rastlayamadık. Ayrıca yapılan çalışmalarda serum albumin düzeylerinin yaş, sigara kullanımı ve kan basıncı ile ters yönde ilişki sergilediği gösterilmiştir (23, 55). Sigara kullanımının üriner albumin atılımı üzerine anlamlı bir etkisi olmadığını bildiren verilerde mevcuttur (12, 34). Bizim alışmamızda da sigara kullanımının kan serum albumin üzerine bir etkisini belirleyemedik.

Yüksek serum üre ve kreatinin düzeyleri nefropatinin önemli bir göstergesidir. Yapılan araştırmalar serum kreatinin değerinin sigara kullanımı ve diyabet tanısına bağlı olarak değerşkenlik gösterdiğini bildirmektedir. Kaleli ve ark.'ları (1997) sigara kullanan ve kullanmayan normal sağlıklı olgular arasında kan serum kreatinin düzeyleri açısından bir fark tespit edilmediğini rapor ederken,

Bresenbach ve ark. (2005) ise sigara içen Tip-2 diyabetli hastalarda kreatinin klirensindeki azalmanın içmeyenlere göre daha fazla olduğunu saptamışlardır (11). Bizim yaptığımız çalışmada, sigara içen ve içmeyen Tip-2 diyabetli kadın ve erkeklerde kan serum kreatinin düzeylerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir.

Tip 2 diyabette görülen hipertansiyonun altta yatan nedeni olarak insülin direnci bildirilmektedir (14, 78). Esansiyel hipertansiyonda insülin direncinin primer olarak iskelet kasında olduğu ve nonoksidatif glikoz kullanımı (özellikle glikojen sentezi) ile ilgili defektlerin insülin direncinden sorumlu olduğu gösterilmiştir (19, 56).Kandaki glukoz düzeyinin artmasıyla renin Anjiotensin Sistemi devreye girerek Aldosteron salınmasına beraberinde Na ve suyun emilimine bağlı vazokontrüksiyona neden olarak kan basıncını yükseltir. Hipertansiyon, tüm diyabetli hastaların %20-60'ını etkiler ve %30 oranında dislipidemi ve obezite buna eşlik eder. Diyabetik hastalarda hipertansiyon sıklığı sağlıklı kişilere göre 2-3 kat daha fazladır (70). Saad ve ark.'ları (2004) yaş ve cinsiyet farklılığı göz önüne alınarak yapılan ayarlama ile Tip-2 diyabet ve insülin düzeyi ile hipertansiyon arasında bir ilişki bulunamadığını bildirirken, (83) aksine başka bir çalışmada Carter J. ve ark. (1969) ise sigaranın sistolik ve diastolik kan basınçlarını artırdığı bildirilmiştir (20). Bizim araştırmamızda Tip-2 diyabet olgularında cinsiyet ve sigara kullanımı göz önüne alındığında hastaların sistolik ve diastolik kan basınçları arasında istatistiksel olarak önemli bir sonuç tespit etmedik.

Tip-2 diyabetin tedavi edilmesinin kemik mineral yoğunluğunun arttırdığı, üriner kalsiyum salınımının normalleştirdiğini bildirmektedir (35). Sigara içmenin osteoporez riskini arttırdığı ve dolayısıyla kemik kalsiyum düzeyini azalttığı bildirilmektedir (27). Araştırmalar diyabette kemik mineral yoğunlu ve kemik kuvvetinin azalacağına işaret etmektedir. Yapılan bir araştırmada diyabetik kadınlarda erkeklere göre kemik mineral yoğunluğu değerleri açısından farklılık olmadığı gözlenmiştir (75). Pasif sigara içiminin dahi kemik mineral yoğunluğu azalmasına sebep olduğu araştırmalarla gösterilmiştir (75). Sigara içen erkek ve kadınlarda osteoporoz riskinin sigara içmeyenlere oranla 2,5 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir (44). Bizde yaptığımız çalışmada sigara içen ve içmeyen Tip-2

diyabetli kadın ve erkek olgular arasında kalsiyum açısından istatistiki açıdan bir farklılık tespit edemedik.

Kardiyovasküler hastalıklar Tip-2 diyabetli hastalarda en önemli ölüm nedenlerindedir (33). Bu hastalarda hipertansiyon, sigara içme, hiperlipidemi, mikroalbuminuri, gelişme riskinin önemli nedenleridir (22). İnsulin rezistansı ve eşlik eden hiperinsülinemideki artmış sempatetik ve azalmış parasempatetik aktivite ile birlikte seyreder (79). Düşük kalp atım hızı Tip-2 diyabetik hastalarda tüm nedenlere bağlı ölümlerin önemli bir nedenidir, kardiyovasküler olayların gelişmesi için de önemli bir risk faktörüdür (22). Makimattila, S ve ark. kalp çalışmasında da, hem diyabetiklerde hem de glukoz intoleransı olanlarda kalp hızı değişkenliğinin azaldığı ve sempatetik-parasempatetik dengesizliği olduğu bildirmişlerdir (60, 87). Panzer ve ark. yaptıkları bir çalışmada açlık kan şekeri düzeyinin, diyabetik olmayan düzeylerde bile anormal kalp atım hızı ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (73). Bizim yaptığımız çalışmada da diyabet ve sigaranın kalp atım hızı üzerine etkisinin istatistiksel açıdan farklılık tespit edemedik.

Yaptığımız çalışmada ile tedavi amacıyla ilaç kullanan Tip-2 diyabetlilerde sigara içmenin araştırdığımız metabolik parametreler, kalp hızı ve kan basıncı üzerine etkisinin olmadığını belirledik. Sigara kullanımının Tip-2 diyabet oluşumu üzerine etkisi göz önünde bulundurulduğunda, hastaların sigara kullanımını bırakması ve tedavi sürecini düzenli takip etmesi hastalığın prognozunu daha hızlı düzeltmede etkili olabilir. Ancak, yapılacak kapsamlı araştırmalar ile daha ayrıntılı sonuçların elde edilmesinin konuya ışık tutacağı kanatındeyiz.

7. ÖZET

Türkiye’de diyabet prevalansı % 7,2 olarak bulunmuş ve bu oranlar arasında D.M. Tip-2 oranı % 90 olarak bildirilmiştir 2003 yılında 189 milyon olan diyabetli insan sayısının 2025 yılında 324 milyon olacağı tahmin edilmektedir. Bununla beraber her yıl diyabetin kronik komplikasyonlarından dolayı 3 milyon insan ölmektedir. Diyabetli hastalarda kötü alışkanlıklara bağlı gelişen, kronik komplikasyonların görülme sıklığı da artmıştır. Sigara kullanımı ayrıca kortikosteroidler, katekolaminler gibi kontr-regülatuar hormonların salınımını arttırarak kan glukoz düzeylerinde bir miktar artışa sebep olduğu bilinmektedir. Tanı konduktan sonra yapılması gereken ise; sigaranın bırakılması, izometrik egzersiz, uygun antihipertansifler ve antilipidemiklerin kullanılmasıdır.

Çalışmamıza Kars Devlet Hastanesi Dahiliye Polikliğine Tip-2 D.M. tanısı daha önce konmuş ve oral antidiyabetik ilaçlar (Glipizid, Gliklazid, Repaglinid) kullanan 40 ile 60 yaşları arası, kontrol amacıyla başvuran bunlardan 4 erkek 5 kadın hipertansiyon olmak üzere ve sigara kullanmayanlarda son beş yılın ölçü alındığı ve hipertansiyon hastaları dışında Ace inhibitörleri kullanmayan kilo ve yaş ayırımı yapılmaksızın 71 olgu (38 kadın , 33 erkek) alındı. Çalışmada tamamı Tip-2 diyabetes mellütüslü hastalardan oluşan sigara kullanan ve kullanmayan kadın ve erkek olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Hastaların tümü oral diyabetik kullanmaktaydı. Araştırma süresince hastalardan kan alınarak bazı kan parametreleri ölçümlerinden kan basıncı ve EKG ‘lerinden faydalanıldı. Sonuç olarak sigaranın diyabetli hastalarda açlık kan glukoz düzeyinde cinsiyet faktörü göz önüne alındığında önemli farklılık tespit edilirken sigara kullanımı ve cinsiyetin Tip-2 diyabetli hastalarda albumin plazma, kreatinin total bilirubin ve kalp atım hızı üzerine etkisi olmadığı tespit edilmiştir.

8. SUMMARY

The prevalence of diabetes in the Turkey, and these rates were found to be 7.2% in DM Type-2, has been reported as 90% to 189 million in the year 2003. The number of people with diabetes in 2025 is estimated at 324 million. However, because of diabetes' chronic complications and due to their bad habits, 3 million people die every year. Diabetes in patients who also have increased prevalence of chronic complications. Other dangerous for diabetes things are: smoking, corticosteroids and catecholamines, they increase the secretion of hormones such as kontr-regületuar. Also, they cause an increase of glucose in blood. Diagnosis should be made after the cigarette to the left, isometric exercise, is the use of appropriate antihypertensives and antilipidemiklerin We study 71 diabetic patients (38 females, 33 male). Use of non-fasting blood glucose, plasma, plasma albumin, creatinine and heart rate on the total bilirubin aimed to investigate the effect.

Study consisted of all patients with Type-2 diabetes mellütüslü. Non-smoking men and women were divided into 4 groups. All patients were using oral diabetic. During the research, by taking blood from patients, blood pressure and ECG 'lerinden was used. As a result, with diabetes patients, where blood's speed, glucose level and gender factor are taken into consideration aim is to determine significant differences in smoking and sex of the Type-2 diabetes. For patients with serum albumin, creatinine and heart rate effects were not detected.

9. KAYNAKLAR

- 1. Abou Seif, M.A., Youssef, A.A.:** Evaluation of Some Biochemical Chenges in Diabetic Patients, Clin Chim Acta 346: 161-170,2004.
- 2. Akgün, N.:** Egzersiz Fizyolojisi. İkinci baskı,Ege üniv. Basımevi Bornova,İzmir 3-92,1986.
- 3. Alemzadeh, R., Wyatt, D.T., Behrman, R.E., Kliegman, R.M., Jenson, H.B.:** Diyabetes Mellitus. In Nelson Textbook of Pediatrics, 17 edition. Pennsylvania: Elsevier Saunders; 1947-1972,2004.
- 4. Ataman, K.:** Kemik Döngüsü ve Biyokimyasal Faktörler. In Modern Tıp Ankara, Güneş Kitabevi Ltd. Şti., 56-65,2001.
- 5. Atkinson, M.A., Eisenbarth, G.S.:** Type 1 Diabetes: New Perspectives on Disease Pathogenesis and Treatment. Lancet 358:221-229,2001.
- 6. Bağrıaçık, N.:** “Tanı, Komplikasyonlara Yaklaşım ve Tedavi Nova Nordisk Diyabet servisi yayımları, İstanbul”1997.
- 7. Barnett, AH.:** Diyabetes and Hypertension. Br Med Bull, 2:397-407,1994.
- 8. Baynes, J.W., Thorpe, S.R.:** Role of Oxidative Stress in Diabetic Complications: a New Perspective on an old Paradigm, Diabetes, 48: 1-9,1999.
- 9. Biberoglu, S.:** Sekonder Osteoporoz. In Osteoporoz Gökçe Kutsal Y, Ed. İstanbul, 56-72,1998.
- 10. Beckman, J.A., Creager, M.A., Libby, P.:** Diabetes and Atherosclerosis Epidemiology, Pathophysiology and Management, JAMA, Review.15;287(19):2570-2581.2002.

11. **Biesenbach, G., Loipl, J., Schmekal, B.:** Long-term impact of chronic hemodialysis on glycemic control and serum lipids in insulintreated type 2-diabetic patients, *Ren Fail* 27(3):305-308, 2005.
12. **Brewer, B.G., Roberts, A.M., Rowell, P.P.:** Short-Term Distribution of Nicotine in the rat lung. *Drug Alcohol Depend* 75, 193-198,2004.
13. **Brussels, B.B., Ireland, A.J.:** International diyabetes federation Triennial report (1991-1994) and directory 1984- IDF, 4 D Rue Washington 1050 diyabet Atlası 1982.
14. **Bonora, E., Zavaroni, I., Pezzarossa, A.:** Relationship Between Blood Pressure and Plasma İnsulin in Non-obese and Obese Nondiyabetic Subjects. *Diyabetologia*;30:719-23.1987.
15. **Büyükbeşe, M.A., Davutoğlu, M.:** Fenotipik Patogenez, Diyabetik Nefropati. Birinci baskı, Turgut Yayıncılık A.Ş. 135-341,2005.
16. **Büyükdevrim, A.S., Büyükbeşe, M.A., Davutoğlu, M.:** Korunma, Klasik Tedavi, Yeni Tedavi Girişimleri ve Geleceğe Yönelik Ümitlerimiz, Diyabetik Nefropati. Birinci baskı, Turgut Yayıncılık A.Ş. 431-533,2005.
17. **Campagna, F.A., Imperatore, G.:** Type 2 Diyabetes in Children. *BMJ* 322: 377-378.2001.
18. **Cengiz, M., Cengiz, S.:** Tip 2 Diyabetli Hastalarda C vitamini Uygulamasının Eritrosit Glutasyon ve HbA1C Düzeyleri Üzerine Etkisi. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 31: 211-215.2000.
19. **Cepaldo, B., Lembo, G., Napoli, R., Rendina, V., Albano, G., Sacc, L., Trimarco, B.:** Skeletal muscle is a primary site of insulin resistance in essential hypertension. *Metabolism*;40:1320-1322.1991.

- 20. Carter, L.J.:** Smoking and Health. Science Vol, 164: 457-463,1969.
- 21. Çetinkalp, Ş.:** Diyabet Tedavisinde Oral Antidiyabetiklerin Bugünü ve Yarını. Ege Diyabet ve Çalışma Grubu.2005.
- 22. Chacko, K.M., Bauer, T.A., Dale, R.A.:** Heart rate recovery predicts mortality and cardiovascular events in patients with type-2 diabetes. Med Sci Sports Exerc 40:288-295. 2008;
- 23. Danesh, J., Collins, R., Appleby, P., Peto, R.:** Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. JAMA;279:1477-1482.1998.
- 24. Dennis, L., Kasper, E.B., Anthony, F., Stephen, H., Dan, L., J. Larry, J.:** Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill Professional; 16,1329-1510,2004.
- 25. Engelgau, M.M., Herman,W.H., Smith, P.J.:** The epidemiology of diyabetes and pregnancy in the US 1988. D. Care 18:1029-1033,1995.
- 26. Erdoğan, G.:** Diyabetes Mellitusun Tedavisi 1.Baskı, Bilimsel Tıp Yayınevi Ankara, 1997.
- 27. Eryavuz Sarıdoğan, M.:** Osteoporozun Tanımı ve Sınıflandırması. In Modern Tıp Seminerleri 19: Osteoporoz Gökçe Kutsal Y, Ed. Ankara, Güneş Kitabevi Ltd. Şti., s. 1-5,2001.
- 28. Fiallo-Scharer, R., Eisenbarth, G.S., Pescovitz, O.H., Eugster, E.A.:** Patophysiology of Insulin-Dependent diyabetes. In: Pediatric Endocrinology. Philadelphia (USA) Lippincott Williams and Wilkins; 411-426. 2004.

- 29. Friedman, E.A.:** Renal syndromes in diyabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 25:293-324, 1996.
- 30. Garber, A.J.:** Diyabetes Mellitus. *İnternal Medicine*, editor: Stein Jlt, Mosby Year Book, St. Louis, Missouri: 1391-1392, 1994.
- 31. Gerich, J.E.:** The genetic basis of type 2 diyabetes mellitus: Impaired insülin secretion versus impaired insülin sensitivity. *Endocrine Rev* 19 (4): 491-503, 1998.
- 32. Gökçe Kutsal, Y., Beyazova, M.:** Osteoporoz In Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ankara, Güneş Kitabevi Ltd Şti, 1872-1893, 2000.
- 33. Geiss, L.S., Herman, W.H., Smith, P.S.:** Mortality in noninsulin dependent diabetes. NIH publication No:95-1468, 1995.
- 34. Gotoh, M., Li, C., Yatoh, M., Iguchi, A., Hirooka, M.:** Serum Uric Acid Concentrations in Type 2 diyabetes: Its Significant Relationship to Serum 1,5-Anhydroglucitol Concentrations. *Endocr Regul.* 39: 119–125. 2005.
- 34. Gosling, P., Bevers, B.G.:** Urinary Albumin excretion and blood perresure in the general population. *Clin. Science* 76:39-42, 1989.
- 35. Gregorio, F., Cristallini, S., Santeusanio, F., Filipponi, P., Fumelli, P.:** Osteopenia Associated With Non-insulin-Dependent Diabetes Mellitus What are the Causes? *Diabetes Res Clin Pract* 23:43-54, 1994.
- 36. Gross, J.L., De Azevedo, M.J., Silveiro, S.P., Canani, L.H., Caramori, M.L., Zelmanovitz, T.:** Diyabetic Nephropathy Diagnosis, Prevention and Treatment. *Diyabetes Care* 28:1: 164-176. 2005.
- 37. Gündoğdu, S., Açıbay, Ö.:** Tip 2 diyabetin evreleri ve takip kriterleri. *Aktüel Tıp Dergisi* 8: 557-559, 1996.

- 38. Haller, M.J, Atkinson, M.A., Schatz, D.:** Type 1 Diyabetes Mellitus: Etiology, Presentation, and Management. *Pediatr Clin North Am* 52:1553-1578. 2005.
- 39. Hasselbaink, D.M., Glatz, J.F.C., Luiken, J.P., Roemen, M., Vusse, J.:** Ketone bodies disturb fatty acid handling in isolated cardiomyocytes derived from control and diyabetic rats. *Biochem J* 371: 753-760. 2003.
- 40. Hatemi, H.:** Diyabet Komplikasyonları ve Risk Faktörleri. Alemdar Ofset Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları 313-343, 1988.
- 41. Herman, J.B., Medalie, J.H., Goldbourt, U.:** Diyabetes, Prediyabetes and Uricaemia. *Diyabetologia*. 12: 47–52. 1976.
- 42. Hoffman, B.B., Reavan, G.M.:** İnsülin Resistence, Glucose İntolerance and Hyperinsülinemia in Patients With Hypertension *Am. J. Hypertens.* Swislocki ALM., 2. 419-23, 1989.
- 43. Hopkins, J.T.:** Diyabetes a Growing Problem in United States *BMJ* 322: 494. 2001.
- 44. Hopper, J.L., Semen, E.:** The Bone Density of Female Twins Discordant for Tobacco use. *N.eng.J.Med.*330:387-392.1994.
- 45. Hukkanen, J., Jacob, P., Benowitz, N.L.:** Metabolism and disposition kinetics of nicotine. *Pharmacol Rev* 57, 79-115, 2005.
- 46. http://www.sekerhastaligi.gen.tr/diyabet_ve_hipertansiyon.asp**
- 47. Işıksoluğu, M.K., Özdemir, Y., İlhan, N., Sondaç, Ü.:** Açlık Kan Şekeri, Protein ve Hemoglobin Düzeyleri ile Vücut Ağırlığı Cinsiyet ve Sigara Arasındaki İlişkiler. *Biyokimya Dergisi*1:9-22 1994.

- 48. Isselbacher, D.L., Brownwald, E., Wilson, J.D., Martin, J.B.:** Harrison's Principles of Internal Medicine. 13th edition, Mc Graw-Hill inc. Volume 2-1994.
- 49. Jacobsen, P., Rossing P., Tarnow, L., Hovind, P., Parving, H.H.:** Birth weight-a risk factor for progression in diabetic nephropathy? J Intern Med 253:343-350. 2003.
- 50. Kaleli, S., Ay M., Akkaya A., Alan M.:** Sigara İçen ve İçmeyen Sağlıklı Kişilerde AKŞ, Üre, Kreatinin, Ürik Asid, SGOT ve SGPT Düzeylerinin Araştırılması. SDÜ Tıp Fak.Drg. 4(4):13-15,1997.
- 51. Kannel, W.B.:**Nutrition and the Occurrence and Prevention of Cardiovascular Disease in the Elderly.Nutr.Rev. 46: 68-73,1988.
- 52. Kaplan, N.M., Weidmann, P.:** Introduction to Hypertension as a Metabolic Disease (editorial) Am. Heart J 125:80 1485-1487,1993.
- 53. Kawakami, N., Tatsuka, N., Shimizu, H., Ishibashi, H.:** Effects of Smoking on the Incidence of non Insulin Dependent Diabetes Mellitus. Replication and Extension in a Japanese cohort of male employees . Am J Epidemiol 145: 103-109,1997.
- 54. King, H., Rewers, M.:** WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group: Global estimates for Prevalence of Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Tolerance in adults. D. Care 16: 157-177, 1983.
- 55. Kuller, L.H., Eichner, J.E., Orchard, T.J., Grandits, G.A., McCallum, L., Tracy, R.P.:** The Relation Between Serum Albumin Levels and Risk of Coronary Heart Disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Am J Epidemiol 134:1266-1277,1991.

- 56. Laakso, M., Edelman, S.V., Brechtel, G., Baron, A.D.:** Decreased Effect of Insulin to Stimulate Skeletal Muscle Blood Flow in Obese Man: a Novel Mechanism for insulin resistance. *J Clin Invest* 85:1844-1852,1990.
- 57. Larson, M.G., O'Donnell, C.J.:** Association of Hyperglycemia With Reduced Heart Rate Variability *Am J Cardiol* 86:309-312. 2000.
- 58. Leidig Bruckner, G., Ziegler, R.:** Diyabetes Mellitus a Risk for Osteoporosis? *Exp Clin Endocrinol diyabetes* 109 Suppl 2:493-514, 2001.
- 59. Madianov, I.V., Balabolkin, M.I., Markov, D.S., Markova, T.N.:** Main Causes of Hyperuricemia in Diyabetes Mellitus.72: 55-58,2000.
- 60. Makimattila, S., Schlenzka, A., Mantysaari, M.:** Predictors of abnormal Cardiovascular Autonomic Function Measured by Frequency Domain Analysis of heart rate variability and conventional tests in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 23:1686-1693,2000.
- 61. Mandrup, T., Poulsen, T.:** Recent advences. diyabetes. *BMJ* 316: 1221-1225,1998.
- 62. Mattock, M.B., Barnes, D.J., Viberti, G.C.:** Microalbuminuria and Coronary Heart Disease in non Insülin-Dependent Diyabetes: an incidence study. *Diyabetes* 47:1786-1792,1998.
- 63. Mc Kinlay, J., Marceau, L.:** US public health and the 21 st century: diyabetes mellitus . *Lancet* 356: 757-761,1992.
- 64. Mogensen, C.E., Christensen, C.K., Vittinghus, E.:** The stages in diyabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diyabetic nephropathy. *diyabetes* 32 (Suppl 2):64-78,1983.

- 65. Mur, C., Claria, J., Rodela, S., Lario, S., Campistol, J.M., Titos, E.:** Cigarettes smoke concentrate increases 8-epi-PGF 2 alfa and TGF beta 1 secretion in rat mesengial cells. *Life Sci.* 75: 611-621,2004.
- 66. Murussi, M., Baglio, P., Gross, J.L., Silveiro, S.P.:** Risk Factors for Microalbuminuria and Macroalbuminuria in Type 2 diyabetic Patients. *Diyabetes Care.* 25: 1101-1103,2002.
- 67. Nan, H., Dong, Y., Gao, W., Tuomileht,o J., Qiao, Q.:** Diyabetes Associated with a Low Serum Uricacid Level in a General Chinese Population. *Diyabetes Res Clin Pract.* 76: 68–74,2007
- 68. Nesto, R.W.:** Correlation Between Cardiovascular Disease and Diyabetes Mellitus: Current Concepts. *Am J Med, Review.* 8;116 5A:11-22,2007
- 69. Newgard, C.B., McGarry, J.D.:** Metabolic coupling factors in pancreatic beta-cell signal transduction. *Annu. Rev. Biochem.* 64: 689–719,1995.
- 70. Nishimura, R., LaPorte, R.E., Dorman, J.S., Tajime, N., Becker, D., Orchard, T.J.:** Mortality Trends in Type 1 Diyabetes: The Allegheny County Pennsylvania Registry 1965-1999. *diyabetes Care* 24:823-827. 2001.
- 71. Osterby, R., Gundersen, H.J.G.:** Glomeruler Size and Structure in Diyabetes Mellitus. 1 early Abnormalities *Diyabetolojia* 33. 407-410, 1990.
- 72. Öorth, S.R., Viedt, C., Ritz, E.:** Advers Effects of Smoking in the Renal Patient. *Tohoku. J Exp Med.* 194:1-15. 2001.
- 73. Panzer,C., Lauer, M.S., Brieke, A.:** Association of fasting plasma glucose with heart rate recovery in healthy adults: a population-based study. *Diabetes* 51:803-807. 2002.

- 74. Parving, H.H., Ostorby, R., Anderson, P.W., Hsuoh, W.A.:** Diabetic Nephropathy. In: *The Kidney*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1864-1892.1996.
- 75. Perez-Castrillon, J.L., De Luis, D., Martin-Escudero, J.C., Asensio, T., del Amo, R., Izaola, O.:** Non-insulin-dependent diabetes, bone mineral density, and cardiovascular risk factors. *J Diabetes Complications* 18:317-321. 2004.
- 76. Pickup, J.C., Williams, G.:** *Textbook of Diabetes*. Blackwell science DLD, 1:2 1997.
- 77. Phillips, A.O., Steadman, R.:** The Central Role of Renal Proximal Tubular Cells in Tubulointerstitial injury. *Histol Histopathol* 17:247-252. 2002.
- 78. Pollare, T., Lithell, H., Berne, C.:** Insulin Resistance is a Characteristic Feature of Primary Hypertension Independent of Obesity. *Metabolism* 39:167-174. 1990.
- 79. Reaven, G.M., Lithell, H., Landsberg, L.:** Hypertension and Associated Metabolic Abnormalities: The Role of Insulin Resistance and the Sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 334:374-381. 1996.
- 80. Rimm, E.B., Chan, J., Stampher, J.M., Colritz, G.A., Willett, C.W.:** Prospective Study of Cigarette Smoking, Alcohol use, and the Rise of Diabetes in men. *BMJ* 310: 555-559. 1995.
- 81. Sacks, D.B., Burtis, C.A., Ashwood, E.R.:** Carbohydrates. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*, 2nd ed. Philadelphia. Saunders 928-1001,1994.
- 82. Satman, I., Yilmaz, T., Sengul A.:** Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey:Results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *diabetes Care* 25:1551-1556,2002.

- 83. Saad, M.F., Rewers, M., Selby, J., Howard, G., Jinagauda, S., Fahmi, S., Zaccaro, D., Bergman, R.N., Savage, P.J., Hoffner, H.M.:** The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Hypertension* 43:1324-1331, 2004.
- 84. Schrijvers, B.F., De Vriese, A.S., Flyvbjerg, A.A.:** From Hyperglycemia to diyabetic Kidney Disease: The Role of Metabolic, Hemodynamic, Intracellular Factors and Growth Factors/Cytokines. *Endocrine Reviews*, 25(6):971–1010,2004.
- 85. Schmitz, A.:** Microalbuminuria, Blood Pressure, Metabolic Control and Renal İnvolvement: Longitudinal Studies in White non-insulin Dependent Diyabetic Patients. *Am J Hypertens.* 10(2): 189-197,1997.
- 86. Sindel, D.:** Sekonder Osteoporoz. In *Modern Tıp Seminerleri 19: Osteoporoz.* Ankara, Güneş Kitabevi Ltd. Şti., s. 66-81,2001.
- 87. Singh, S.K., Sarkar, D., Agrawal, J.K.:** Insulin Resistance and Urinary Excretion of Sodium in Hypertensive Patients With non İnsulin Dependent Diyabetes Mellitus. *J Assoc Physicians India* Jul;47(7):709-711,1999.
- 88. Stedman, R.L.:** The chemical composition of tobacco and smoke.*Chem.Rev.* 68:153-207.1968.
- 89. Tanakol, R.:** Fiziopatolojik Etmenler. In *Osteoporozda Kemik Kalitesi Gökçe Kutsal Y, Ed. Ankara, Güneş Kitabevi Ltd. Şti.,s. 3-70,2004.*
- 90. Tanyeri, F.:** Diyabetes Mellitusun Sınıflandırılması ve Prevelansı. *Aktüel Tıp Dergisi*, 7: 500–503 1996.
- 91. Taylon, G.W., Burt, B.A., Becker, M.P., Genco, R.J., Shlossman, M.:** Glycemic Control and Alveolar Bone Loss Progression in Type 2 Diyabetes. *Ann Periodontol* 3:30-39, 1998.

- 92. Tierney, L.M., McPhee, S.J., Papadakis, M.A.:** Current Medical Diagnosis and Treatment 44th. Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2007.
- 93. Toshimi, S., Hiroyasu, I., Akio, N., Takako, H., Fujiko, I., Yoko, S., Atsusi, M., Hisayuki, F.:** Cigarette Smoking and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus among Middle-aged and Elderly Japanese Men and Women. *Am J Epidemiol* 160:158-162, 2004.
- 94. Vogel, A.R.:** Coronary Risk Factors, Endothelial Function, and Atherosclerosis: A Review. *Clin Cardiol* 20: 426-432, 1997.
- 95. Yang, D.W., Jia, R.H., Yang, D.P., Ding, G.H., Huang, C.X.:** Dietary Hypercholesterolemia Aggravates Contrast Media-Induced Nephropathy. *Chin Med J (Engl)*. 117:542-546, 2004.
- 96. Yenigün, M.:** Mikro ve Makroangiopatiler: Kardiyovasküler Diyabet. Edt. Yenigün M.İ.U Basımevi, 150-222, 1997.
- 97. Yenigün, M.:** Diyabetes Mellitus Geç Komplikasyonları Her Yönüyle Diyabetes Mellitus Editör: Yenigün M. Nobel Tıp Kitapevi, 546-584. 1995.
- 98. Zevin, S., Gourlay, S.G., Benowitz N.L.:** Clinical Pharmacology of Nicotine. *Clin Dermatol* 16, 557-564, 1998.
- 99. Zevin, S., Jacob, P.:** Cotinine Effects on Nicotine Metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 61, (6), 649-54, 1997.
- 100. Zimmet, P., Alberti, K.G., Shaw, J.:** Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Review* 414(6865):782-787, 2001.
- 101. Wang, M.:** Nicotine: The Masked Killer. Iowa-University Press, 1-9, 2001.

102. Wareham, J.N., O'Rhailly, S.: The Changing Classification and Diagnosis of Diyabetes. *BMJ* 317: 359-360. 1998.

103. Watkins, P.J., Drury, P.L., Howell, S.L.: Diyabetes and its a Managenant 5th ed. Blackwell 3-5,1996.

104. Wun, Y.T., Chan, C.S., Lui, C.S.: Hyperuricaemia in Type 2 Diyabetes Mellitus. *Diyabetes Nutr Metab.* 12: 286-291,1999.

10. TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca yakın ilgi ve desteğini esirgemeyen danışman hocam sayın Doç.Dr. Nadide Nabil KAMILOĞLU'na, yakın ilgisinden dolayı Fizyoloji A.B.D. başkanı Doç.Dr. Ebru BEYTUT'a ve Doç.Dr. Feyyaz ÖNDER'e, kan örneklerimin alınması ve çalışılması sırasında emeği geçen Kars Devlet Hastanesi çalışanlarına, her zaman yanımda olan ve desteğini hiç esirgemeyen değerli eşime ve tüm aileme teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

11. ÖZGEÇMİŞ

1982 yılında karsta doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Kars'ta tamamladıktan sonra 2002 yılında Kafkas Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu hemşirelik bölümünü kazandım ve 2006 yılında mezun oldum. 2007 yılında Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji A.B.D. yüksek lisansa başladım. Halen Kars Devlet Hastanesinde hemşire olarak görev yapmaktayım. Evli ve Sevgilinur isimli kız çocuğu annesiyim.