

1.GİRİŞ

Tip 2 diabetes mellitus (Tip2 DM) bütün dünyada morbidite ve mortalitenin major sebeplerinden biridir ve prevalansı son on yıldır dramatik bir şekilde artmaktadır (1). Tip 2 diyabetli hastalarda ateroskleroz başlıca morbidite ve mortalite nedenlerinden birisidir. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında tip 2 diyabetli hastalar 2-3 kat fazla makrovasküler hastalık riskine sahiptir (2). Koroner arter hastalığının gelişiminde diyabet önemli bir risk faktörüdür. Diyabete bağlı ölümlerin %75'inden diyabete bağlı koroner arter hastalığı (KAH) sorumludur (3).

Endotelin mekanik veya fonksiyonel hasarı kan damarının fonksiyonunu bozabilir ve endotel hasarına neden olarak ateroskleroz gelişimini başlatabilir. Yapılan çalışmalarda hem koroner hemde periferik dolaşımdaki endotel disfonksiyonu varlığının gelecekteki kardiyovasküler olaylar açısından önemli prognostik bilgiler verdiği gösterilmiştir (4-5). Endotel disfonksiyonu ise oksijenden türeyen serbest radikaller ve/veya endoteliyal nitrik oksit sentaz (eNOS) aktivitesinde ve/veya ekspresyonunda azalma sonucunda olmaktadır.

Bir nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitörü olan asimetrik dimetil arjinin (ADMA) düzeylerinin son dönem böbrek yetmezliği, KAH, inme, hipertansiyon ve DM'de yüksek bulunması nedeniyle ADMA endotel disfonksiyonunun bir göstergesi olarak kabul edilmiştir (6-7). ADMA düzeyinin ateroskleroz ve endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğunu destekleyen veriler mevcuttur. ADMA düzeylerinin endotel disfonksiyonunun göstergesi olabileceği gibi bunu artıran bir faktör olabileceği düşüncesi ADMA ile ilgili araştırmalar yapılması ihtiyacını doğurmaktadır. Ateroskleroz aynı zamanda inflamatuvar bir süreç olarak kabul edilmektedir. Ayrıca inflamasyon belirleyicilerindeki artışın aterosklerotik süreci yansıttığı kabul edilmektedir. Bu araştırmalar ışığında endotel disfonksiyonu ve ateroskleroza eğilim konusunda daha fazla bilgi edinilerek yeni tedavi yöntemleri geliştirilebilir.

Biz çalışmamızda tip 2 DM'li hastalarda ADMA düzeylerinin makrovasküler hastalık ve inflamasyon belirleyicileri ile ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Tip 2 Diabetes Mellitus Tanısı

Diyabetin iki ana alt grubu tip1 (idiyopatik veya otoimmün) ve tip2 (insülin direnci, insülin salınım defektleri veya her ikisinin birlikte etken olduğu) DM'dir. Tip 2 DM tüm diyabet vakalarının %80-90'ını oluşturan bir alt gruptur. Tip 2 DM çoğunlukla yetişkin bireylerde görülmekle birlikte prevalansı çocuklar ve ergenler arasında gittikçe artmaktadır(8). Bu durumda diyabet ve komplikasyonları, bunlara yönelik yapılabilecek erken tanı ve tedavi girişimleri konusunda daha fazla çalışma yapılması gerekliliğini ortaya çıkarmaktadır.

Son 20 yıl içinde Tip 2 DM tanısı önemli ölçüde değişmiştir. Diabetes mellitus ve glukoz intoleransı için tanı kriterleri, ADA ve WHO tarafından belirlenmiştir (9-10). Hem ADA hemde WHO 7.0 mmol/l (126 mg/dl) açlık plazma glukoz konsantrasyonunu diyabet tanısı için önermişlerdir. Ayrıca oral glukoz tolerans testine (OGTT) göre 2. saat glukoz konsantrasyonu 11.1 mmol/l (200 mg/dl) ve üzerinde olduğu durumlarda'da diyabet teşhisi konulabilir. Asemptomatik bir vakada rastlantısal bir örnek alınarak veya oral glukoz tolerans testi ile en az bir ek glukoz testide diyabetik aralıkta bir değer göstermelidir.

Ayrıca OGTT'ye göre 2. saat plazma glukoz konsantrasyonunun 7.8-11.0 mmol/l (140-200 mg/dl) olması bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olarak tanımlanmıştır. Bununla birlikte bozulmuş açlık glisemisi (BAG) adı ile bir kategori daha ortaya atılmıştır. BAG plazma açlık glukoz düzeyinin 5.6-6.9 mmol/l (100-125 mg/dl) olması şeklinde tanımlanmıştır. BGT ve BAG normal glukoz homeostazisi ile diyabet arasında yer alan aradaki metabolik evreler olarak kabul edilmiştir. Normoglisemi plazma açlık glukozunun <5.6 mmol/l(100 mg/dl) ve oral glukoz tolerans testinde 2. saat glukoz değerinin <7.8 mmol/l (140 mg/dl) olması şeklinde tanımlanır.

2.2.Diyabetin Komplikasyonları

Diyabetin erken teşhisi ve uygun tedavisi ile diyabete bağlı ortaya çıkabilecek komplikasyonların önlenmesi veya en az düzeye indirilmesi amaçlanır. Diyabetli hastalarda glisemi kontrolü dahil olmak üzere bütüncül tedavi önemli yer tutar.

Glisemi kontrolü tip 1 ve tip 2 diabetes mellitusun mikrovasküler komplikasyonları olan retinopati, nöropati ve nefropatiyi önler veya geciktirir. Makrovasküler olayları'da azaltabilir (11-12).

Diyabetin komplikasyonları akut ve kronik komplikasyonlar olarak ayrılabilir. Diyabetin akut komplikasyonları; diyabetik ketoasidoz (DKA), hiperosmolar hiperglisemik nonketotik koma (HHNK), hipoglisemi ve laktik asidoz olarak sayılabilir.

2.3.Diyabetin Kronik Komplikasyonları

Diabetin kronik komplikasyonlarını mikrovasküler (retinopati, nöropati, nefropati) ve makrovasküler komplikasyonlar (koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı ve serebrovasküler hastalık) olarak ayırabiliriz.

2.3.1.Diyabetik Retinopati

Tip 2 DM'nin oftalmik komplikasyonları arasında katarakt, glokom ve kranial sinir felci bulunur. Ancak diyabetik retinopati en sık görülen ve en çok görme kaybına yol açan komplikasyondur. Diyabetik retinopati prevalansı diyabetin süresi ve glisemi kontrolündeki yetersizliğin düzeyi ile artar.

Oftalmolojistler, diyabetik retinopatiyi non-proliferatif diyabetik retinopati (NPDR) ve proliferatif diyabetik retinopati (PDR) olarak sınıflarlar.

NPDR'li gözlerde oküler değişikliklerin hepsi retina seviyesinde gelişir. Mikroanevrizmalar en sık ve genelde ilk fark edilen retinopati bulgusudur. Kapillerlerin dışı doğru sakküler şekilde keseleşmesi, retinada küçük, ayrı ayrı kırmızı noktalar şeklinde görüntü verir. NPDR ilerledikçe bunların sayısı ve büyüklüğü artar. Başka bir erken bulgu olan retina kanamaları, mikroanevrizmaların, kapillerlerin veya venüllerin rüptüre olması sonucu gelişir. NPDR yönetimi, hastanın eğitimi, periyodik tarama ve gerekirse lazer tedavisine dayanır.

PDR ise retina yüzeyinin ötesinde kan damarlarında ve fibröz dokuda büyüme ile karakterizedir. Mikroanevrizma, atılmış pamuk gibi yumuşak eksudalar, retinal ödem, eksuda, venöz bozukluklar ve neovaskülarizasyon gibi diyabetik retinopatinin klinik bulguları, kapiller endotelin bozulmasına sekonder olarak gelişir. Burada kapiller fragilite ve permeabilite artmıştır. Tip 2 diyabetlilerde genel PDR prevalansı % 10'dur. Ancak insülin kullananlarda bu oran (%14) insülin

kullanmayanlara göre (%3) daha yüksektir(13). PDR yönetiminde ise hedef vitröz kanamayı ve retina dekolmanını engellemektir.

2.3.2.Diabetik Nefropati

Günümüzde son dönem böbrek yetmezliği (SDBY)'nin en önde gelen nedeni olan diyabetik nefropati Amerika Birleşik Devletleri (ABD) gibi gelişmiş ülkelerde SDBY olgularının yaklaşık% 50'sinden sorumludur. 1970'lerde nadiren tip 2 diyabet sonucu renal komplikasyon gelişmekteydi. Bu gün ise diyaliz ünitesindeki hastaların çoğu tip 2 diyabetlidir. Bu durum kısmen günümüzdeki obezite ve sedanter yaşam tarzının yaygınlaşmasına bağlanabilir. Bundan daha önemlisi ise bu gün tip 2 diyabetlilerin ortalama yaşam sürelerinin daha uzun oluşudur. Bunun sebebi ise tedavi edilmeyen yada edilemeyen hipertansiyon ve koroner kalp hastalığı gibi durumların daha iyi tedavi edilmesidir(14).

Diyabetik nefropatinin ilk evresi hiperfiltrasyon, glomerüler filtrasyon hızında (GFR) artış evresidir. Bunu sırasıyla normofiltrasyon dönemi, mikroalbuminüri dönemi, aşikar böbrek yetmezliği ve son dönem böbrek yetmezliği dönemi izler. Tip 1 diyabetlilerde başlangıçta hiperfiltrasyon ve renal hipertrofi gözlenebilir ancak hastaların glisemisi kontrol altında olduğu sürece albumin ekskresyon oranı ve kan basıncı normaldir. Tersine tip 2 diyabetli hastalarda metabolik sendrom ve obezite nedeni ile hipertansiyon mevcuttur(15). Hastalarda hiperfiltrasyon dönemini takiben bazal membran kalınlığında artış ve mezengiumda genişleme söz konusudur. Tanıdan yaklaşık 5 yıl sonra GFR düşmeye başlar ve bu dönemi mikroalbuminuri izler(16). Proteinüri böbrek hasarını gösteren ilk bulgudur. Yirmidört saatlik albumin atılımı 30 mg'ın altında ise normoalbuminüri, 30-300 mg arasında ise mikroalbuminüri ve 300mg'dan fazla ise makroalbuminüri olarak sınıflandırılır(17). Bu durumu renal yetmezlik gelişimi izler ve tip1 diyabetiklerde tip 2 diyabetiklere göre daha sık görülür.Yirmi yıllık diyabeti takiben tip 1 diyabetlilerin % 50'sinde, tip 2 diyabetiklerin ise % 15-20'sinde son dönem böbrek yetmezliği gelişir. Fakat tip 2 diyabetin daha yaygın olması nedeni ile son dönem böbrek yetmezliği tip 2 diyabetiklerde daha fazla görülür (18-19). Yapılan iki büyük ölçekli çalışmada tip 2 diyabette GFR'deki azalmanın oldukça hızlı olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle tip 2 diyabeti olan proteinürili hastaların prognozu kötüdür. Bu durum

sadece böbrek hastalığına ve gizli SDBY'ne bağlı değil, ayrıca kardiyovasküler mortalite riskindeki artışa'da bağlıdır. Bu artış risk faktörlerini kontrol altına alan yeni ajanlarla önlenabilir (20-21). Böbrek hasarından korumak amacıyla mikroalbuminüri hastalarda optimum glisemi kontrolü önemlidir. Bununla birlikte antihipertansif tedavi bu hastalarda anahtar bir işleve sahiptir. Kan basıncı mikroalbuminüri hastalarda ve aşikar böbrek hastalığı olan hastalarda çok daha düşük düzeylerde tutulmalıdır (125/80mm/hg). Çok sayıda çalışma anjiyotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri veya anjiotensin reseptör blokerlerinin bu hastaların tedavisinde etkin olduğunu göstermiştir. Ancak antihipertansif hedeflere ulaşılmadı ise başka ajanlar kullanılabilir (22-23-24-25). Aşikar böbrek hastalığı konusunda yapılan çalışmalarda ise anjiyotensin-reseptör blokerleri ile tedavinin SDBY'ni erteleyebileceği ve proteinürisi olan tip 2 diyabetik hastalara yardımcı olabileceği saptanmıştır. Bununla birlikte ne yazık ki bu hastalarda prognoz hala beklenildiği kadar iyi değildir (26-27).

Sonuç olarak, hiperglisemi nefropati'de dahil olmak üzere çeşitli komplikasyonlara neden olan bir etkidir ve bu hastalarda sıkı glisemik kontrol, etkin antihipertansif tedavi ve yakın takip gereklidir.

2.3.3.Diyabetik Nöropati:

Diyabetik nöropati, klinik olarak aşikar olabildiği gibi subklinik olarak da seyredilen, periferik nöropatiye neden olabilecek diğer faktörlerin olmadığı, sadece diyabetes mellitus zemininde gelişen bir hastalık olarak tanımlanır. Nöropatik semptomlar diyabetik hastaların %15-20'sinde görülür ve bunların %7,5'inin kronik nöropatik ağrı deneyimi vardır (28). Diyabetik nöropatiler çeşitli şekillerde sınıflandırılmıştır. Bunlardan bir örnek verecek olursak:

Diyabetik nöropati sınıflaması:

- Hızlı geri dönüşümlü nöropatiler (Hiperglisemik nöropati),
- Dirençli somatik polinöropatiler (Distal somatik/duysal/motor polinöropatiler, otonomik nöropatiler, küçük lif nöropatileri),
- Fokal/multifokal nöropatiler (kraniyal nöropatiler, torakoabdominal radikülopatiler, fokal ekstremitte nöropatileri, proksimal nöropatiler, kompresyon yada tuzak nöropatileri)(29).

Diyabetik nöropatinin en sık rastlanan tipi distal sensorimotor nöropati (DSP) dir. Hastane tabanlı nüfusun yaklaşık %30'unu, toplum tabanlı nüfusun %20 sini oluşturan diyabetik hastalarla en çok ilişkilendirilen klinik belirtidir(30).

Semptomatik otonomik diyabetik nöropatinin prognozu oldukça kötüdür. Nöropatik lezyolar kardiyovasküler sistem (KVS), gastrointestinal sistem (GİS), genitoüriner sistem (GÜS) ve deri gibi çok çeşitli sistemlerle ilgili problemlere neden olabilirler. Parasempatik sistem sempatik sisteme göre daha erken tutulur. İstirahat taşikardisi, Valsalva manevrasına cevap olarak EKG'de R-R intervalinin değerlendirilmesi, derin solunuma kalp hızı yanıtı, ayağa kalkışta kalp hızı yanıtı ve benzeri kardiyak otonom nöropati testleri olarak uygulanmaktadır. Sempatik sistem tutulumu postural hipotansiyondan sorumludur ve hastalar baş dönmesi, sersemlik hissi ve benzeri şikayetler belirtirler.

2.4.Diyabetin makrovasküler komplikasyonları

Diyabetiklerde makrovasküler hastalık özelliklerinin diyabetik olmayan kişilerde görülen lipid birikimi, düz kas hücre artışı, monositler, fagositler ve kalsifikasyonlar içeren aterosklerotik plağın özelliklerinden bir farkı yoktur. Ancak ateroskleroz diyabetiklerde daha genç yaşlarda başlar ve daha hızlı ilerleme gösterir, cinsiyet farklılığı yoktur, erkek ve kadınlar eşit olarak etkilenirler. Diyabetin makrovasküler komplikasyonları olarak kardiyovasküler hastalık (KVH), periferik arter hastalığı (PAH) ve serebrovasküler hastalık sayılabilir.

Genel popülasyonla karşılaştırıldığında tip 2 diyabetli hastalar 2-3 kat fazla makrovasküler hastalık riskine sahiptir (2). Koroner arter hastalığının gelişiminde diyabet önemli bir risk faktörüdür. KVH Kuzey Amerika'da diyabetik hastaların ölüm sebeplerinin % 80'inden sorumludur (31-32). Diyabetik hastalarda koroner arter hastalığı gelişme riski iki ila dört kat artmıştır (33-34). Diyabetik hastalar, miyokard infarktüsülü hastalar arasında sayıca fazla olmakla kalmaz, aynı zamanda diyabetik olmayanlara göre prognozları daha kötüdür (35-36). Hastalarda diyabete ek olarak kardiyovasküler risk faktörlerinin modifikasyonu daha sonra gelişebilecek olaylara bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltabilir. Bu konuda belkide en çarpıcı örnek lipid düşürücü çalışmalarda mortalitenin azaltıldığına gösterilmesidir. İskandinav Simvastatin Survi Çalışmasında, simvastatin alan 2200 KAH hastası

plasebo alan hastalarla karşılaştırılmıştır. Kolesterol düzeylerinin düşürülmesi kardiyovasküler mortalitede %42'lik ve tüm nedenlere bağlı mortalite oranlarında %30'luk bir düşüğe neden olmuştur. Çalışmada diyabeti olan hastaların % 5'inde simvastatin tedavisi major koroner olaylarda %5'lik bir azalmayla ilişkili bulunmuştur (37-38).

Diyabetin bir diğer önemli makrovasküler komplikasyonu PAH' dır. PAH'ı diyabetik hastanın sağlık bakımı harcamaları ve prognozu üzerinde belirgin etkisi olan klinik bir durumdur. Diyabetik hastalarla yapılan çalışmalarda bildirilen PAH prevalans oranları %22'lere varmaktadır(39). Diyabetik PAH'da en önemli risk faktörleri genetik yatkınlık, diyabet süresi ve bizzat diyabetin kendisidir. Diğer risk faktörleri sigara, dislipidemi, hipertansiyon, özellikle santral obezite ve hiperglisemidir. PAH'lı diyabetik hastalar diyabetik olmayanlarla karşılaştırıldığında farklı özelliklere sahiptir. PAH'lı diyabetik hastaların büyük bir kısmında beraberinde hipertansiyonda vardır (40). Ek olarak diyabetik hastalarda PAH damarların daha distal kesimlerini tutmaya eğilimlidir (40-41). PAH'ı olan diyabetiklerin hastalıkları daha ilerleyici ve daha ağır boyuttadır. Genellikle amputasyon veya cerrahi girişim gerektirir (40-42). Alt ekstremitelerin gangren ve amputasyon oranlarının kontrollere göre diyabetik hastalarda 10-20 kat yüksek olduğu bildirilmiştir (43-44).

Aynı etiyopatogenezin rol oynadığı bir diğer makrovasküler sorun serebrovasküler hastalıklardır. Serebral veya karotis arterlerindeki dejenerasyonlar diyabetiklerdeki gerek tıkaçıcı, gerekse kanayıcı lezyonların diyabetik olmayanlara göre çok daha sık ve erken yaşlarda ortaya çıkmasına neden olur.

2.5.Asimetrik Dimetil Arjinin (ADMA)

Endotelin mekanik veya fonksiyonel hasarı kan damarının fonksiyonunu bozabilir ve endotel hasarına neden olarak ateroskleroz gelişimini başlatabilir. Ateroskleroz riski taşıyan hastalarda sıklıkla endotel disfonksiyonu vardır. Yapılan çalışmalarda hem koroner hemde periferik dolaşımdaki endotel disfonksiyonu varlığının gelecekteki kardiyovasküler olaylar açısından önemli prognostik bilgiler verdiği gösterilmiştir (4-5). Endotel disfonksiyonu ise oksijenden türeyen serbest

radikaller ve/veya endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) aktivitesinde ve/veya ekspresyonunda azalma sonucunda olmaktadır.

Son yıllarda ateroskleroz gelişiminde NO yapımında önemli bir enzim olan NOS'ı bloke ederek endotel disfonksiyonuna yol açan ADMA'nın önemi artmıştır. Endotelden kaynaklanan vazoaaktif maddelerin en önemlisi nitrik oksiddir. Bir NOS inhibitörü olan ADMA L-argininden oluşturulur (45). ADMA protein arjinin kalıntılarının protein arjinin metiltransferaz enzimiyle metilasyonu esnasında sentez edilir ve bu proteoliz esnasında açığa çıkar. ADMA, renal ekskreyon yoluyla veya dimetilarjinin dimetil aminohidrolaz enzimiyle sitrulin ve dimetilamine parçalanarak metabolize edilir. ADMA düzeylerinin son dönem böbrek yetmezliği, koroner arter hastalığı, inme, hipertansiyon ve DM'de yüksek bulunması nedeniyle ADMA endotel disfonksiyonunun bir göstergesi olarak kabul edilmiştir (6-7). Bilinen en potent vazodilatör olan NO'nun sentezinde görev alan NOS'ın ADMA tarafından inhibisyonu endotele bağlı vazodilatasyonu önler ve vasküler direnci artırır. NO aktivitesindeki azalma damar media tabakasında kalınlaşmaya ve /veya myointimal hiperplaziye neden olur. Ayrıca vasküler lezyonların gelişimi hızlanır. Bunun sonucunda da ateroskleroz gelişir. Koroner ve periferik arter hastalığı olan kişilerde, hiperkolesterolemi, hiperhomosisteinemi, sigara kullanımı ve yaşlanma gibi risk faktörleri olan kişilerde NOS'ın endojen inhibitörleri (ADMA ve N monometil arjinin), endotelial vazodilatör disfonksiyondan sorumlu tutulmaktadır (46-47).

Periferik arter hastalığı ve kronik hiperhomosisteinemisi olan hastalarda endotel disfonksiyonu ile ADMA düzeyleri arasında total homosistein (tHcy)'e göre daha güçlü bir ilişki olduğunu gösterilmiştir(48).

Ayrıca insülin duyarlılığını artıran bir ilaç olan Rosiglitazonun sağlıklı kişilerde ADMA düzeyini anlamlı olarak düşürdüğü, Tip 2 DM'lilerde'de metforminin aynı etkiyi yaptığı gösterilmiştir (49-50).

ADMA düzeyinin ateroskleroz ve endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğunu destekleyen veriler mevcuttur. ADMA düzeylerinin endotel disfonksiyonunun göstergesi olabileceği gibi bunu artıran bir faktör olabileceği düşüncesi ADMA ile ilgili araştırmalar yapılması ihtiyacını doğurmaktadır. Ateroskleroz aynı zamanda inflamatuvar bir süreç olarak kabul edilmektedir. İnflamasyon belirleyicilerindeki artışın aterosklerotik süreci yansıttığı kabul edilmektedir. Bu araştırmalar ışığında

endotel disfonksiyonu ve ateroskleroza eğilim konusunda daha fazla bilgi edinilerek yeni tedavi yöntemlerine ulaşılabilir.

2.6.İnflamasyon belirteçleri

İnflamasyona sebep olan durumlarda sitokin veya sitokinlerin etkisiyle karaciğerde bazı inflamasyon belirteçlerinin sentezi artar. Eritrosit sedimentasyon hızı, yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hsCRP) ve fibrinojen bunlardan bazılarıdır.

Eritrosit sedimentasyon hızı akut faz cevabını değerlendirmede kullanılan en yaygın testtir. Eritrosit yüzeyindeki negatif yükler eritrositleri süspansiyon halinde tutma eğilimindedir. Belli plazma proteinlerince (özellikle'de fibrinojen gibi yüksek asimetrik moleküller) bu itici güç etkisizleştirilerek çökme kolaylaştırılır. Daha az asimetrik proteinler olan immünglobülinlerde belli bir miktarın üzerine çıktıklarında sedimentasyonu yükseltirler.

Bir diğer inflamasyon belirteci olan CRP insan akut faz proteinlerinin prototipi ve en çok çalışılmış olanıdır. İnflamasyonun direk göstergelerinden olan CRP normalde plazmada eser miktarda bulunur. Akut inflamatuvar uyarıyı takiben CRP konsantrasyonu birkaç saat içinde yükselir. CRP düzeyindeki artma inflamatuvar uyarının şiddeti ile doğru orantılıdır. Oponizasyon, kompleman aktivasyonu, nötrofil kemotaksisi ve fagositozun artırılmasında işlev sahibidir.

Bir diğer inflamasyon belirteci olan fibrinojen akut faz yanıtı sırasında miktarını 2-4 katına kadar çıkarabilir. Eritrosit sedimentasyon hızı üzerinde'de etkilidir. Ayrıca kan pıhtılaşması ve yara iyileşmesinde'de işlev sahibidir.

İnflamasyonun aterosklerozun ayrılmaz bir parçası olduğu büyük oranda kabul görmektedir (51).Vasküler inflamasyon, oksidatif stres gibi ciddi bir uyarının yol açtığı hasara karşı verilen doku cevabının bir parçasıdır. Bir inflamasyon belirteci olan CRP'nin koroner arter hastalığında bağımsız bir risk faktörü olduğuna dair elde edilen klinik bulgular bu durumun ispatıdır (52). CRP, fibrinojen ve sedimentasyonun inflamatuvar durumlarda arttığı iyi bilinmektedir (52-53-54).

Sonuç olarak tip 2 diyabetin kardiyovasküler ve periferik vasküler hastalık üzerindeki muazzam etkisi ve kendine has özellikleri nedeniyle hastalığın patofizyolojisi, tarama programları, tedavi ve etkinliği ile ilgili büyük ölçekli prospektif çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD' a başvuran aterosklerotik vasküler hastalığı olan 50 ve aterosklerotik vasküler hastalığı olmayan 50 olmak üzere toplam 100 tip 2 diyabetli hasta ve 31 sağlıklı kontrol alınmıştır.

Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulunda değerlendirilmiş ve 31/12/2007 tarih ve 2008/32 sayılı etik kurul kararı ile onay alınmıştır.

Geçmişinde myokard infarktüsü, koroner arter by-pass cerrahisi, periferik arter hastalığı, inme öyküsü olan ve anjina pectoris veya iskemiye düşündürülen EKG bulguları olup anjiyografik olarak kanıtlanmış koroner arter hastalığı olanlar makrovasküler hastalığı olanlar grubuna dahil edilmiştir. Bilinen herhangi bir myokard infarktüsü, koroner arter by-pass cerrahisi, periferik arter hastalığı, inme öyküsü veya anjiyografik olarak kanıtlanmış koroner arter hastalığı olmayan tip 2 diyabetik hastalar makrovasküler hastalığı olmayanlar grubuna dahil edilmiştir. Alınan öykü ve yapılan fizik muayenede makrovasküler hastalığı düşündürecek anlamlı patoloji saptanmayan hastalar kontrol grubuna dahil edilmiştir.

Hastaların yaş, cinsiyet, kan basıncı (TA) değerleri, diyabet süreleri, tedavi tipleri, ek hastalıkları ve buna yönelik aldıkları ilaçları kaydedilmiştir.

Tüm olgular cinsiyete göre erkek (0), kadın (1) olarak kaydedilmiştir.

Hastaların tedavi tipleri oral antidiyabetik (OAD) (0), insülin (1) olarak belirtilmiştir.

Vücut kitle indeksi(VKİ):Ağırlık(kg)/boy(m²) hesaplanmıştır.

Hastalardan açlık serum ve plazma örnekleri alınarak HbA_{1c}, açlık kan glukozu, C-peptid, total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol, LDL kolesterol, kreatinin, hsCRP, fibrinojen, eritrosit sedimentasyon hızı çalışılmıştır. Tiroid fonksiyon testleri, vitamin B₁₂ ve folat düzeyleri çalışılarak hipotiroidi, vitamin B₁₂ veya folat eksikliği olanlar çalışmadan çıkarılmıştır. Üreminin muhtemel etkilerini safdışı etmek amacıyla kreatinin düzeyi 1,8 mg/dl'nin üzerindeki hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Yakın dönemde diyabetik ayak enfeksiyonu, ketoasidoz, inme,

myokard infarktüsü gibi inflamasyon parametrelerini etkileyebilecek hastalığı olanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

Açlık serum örnekleri -70 derecede derin dondurucuda saklanmış ve serum örneklerinden tHcy (Immulate 2000 Homocysteine / Siemens Medical Solutions Diagnostic / USA kiti kullanılarak, Competitive Immunoassay yöntemi ile) ve ADMA (ADMA direct ELISA Kit / Immundiagnostik AG / Bensheim / Germany kiti kullanılarak, Enzyme-Linked Immunosorbent Assay yöntemi ile) çalışılmıştır.

Tüm hastalarda karotis arter intima-media kalınlığı sağ ve soldan olmak üzere ana karotis arterden dopler ultrasonografi ile değerlendirilmiştir.

Diyabetik hastalar ayrıca diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar açısından (retinopati, nöropati, nefropati) değerlendirilmiştir.

Hastalarda göz dibi incelemesine göre retinopati yok (0), preproliferatif retinopati (1), proliferatif retinopati (2) olarak belirtilmiştir.

Hastalarda nöropati nörolojik muayene, elektronöromiyografi ve kardiyak otonom nöropati testleri (1. Elektrokardiyografik olarak, derin soluk alıp vermekle atımlar arası hız farkının olmaması yada 10 atım/dakikadan az olması, 2. Valsalva manevrası sırasındaki en uzun RR süresinin, en kısaya oranının 1,1 yada altında olması, 3. Ayağa kalktıktan sonra 30. atımdaki R-R süresinin, 15. atımdaki R-R süresine oranının 1 yada altında olması, 4. Bir dakikalık ayakta durmayı takiben alınan sistolik kan basıncında 30 mm/Hg yada üzerinde düşüş olması.) ile değerlendirilmiştir. Hastalarda periferik nöropati yok(0), var (1) ve otonomik nöropati yok (0), var (1) olarak belirtilmiştir.

Hastalarda nefropati varlığını değerlendirmeye yönelik kreatinin klerensi ve 24 saatlik albuminüri değerleri hesaplanmıştır. Hastaların CCr değerleri (Cockroft-Gault yöntemi) 24 saatlik idrarda $U \times V / P \times T$ standart formülü ile hesaplandı. U:Üriner kreatinin konsantrasyonu (mg/dl), V:İdrar volümü (ml), P:Plazma kreatinin konsantrasyonu (mg/dl), T:Toplama zamanı (1440 dakika). Hastaların albumin atılımı turbidimetrik inhibisyon immunoassay yöntemi ile ölçüldü. Albuminüri değeri <30 mg/gün olanlar albuminüri yok , ≥ 30 mg/gün olanlar albuminüri var olarak değerlendirilmiştir.

ADMA düzeylerinin sağlıklı kontroller ve makrovasküler hastalığı olan ve olmayan diyabetiklerdeki düzeyleri ve tHcy, inflamasyon belirleyicileri ve makrovasküler hastalık ile bağlantısı değerlendirilmiştir.

1. Analizlerde SigmaStat 3.1, SPSS for Windows 15.0 kullanıldı.
2. Değişkenlerin normal dağılıp dağılmadıkları Shapiro Wilk testi ile test edildi.
3. Normal dağılım gösteren değişkenlere parametrik testler, normal dağılım göstermeyen değişkenlere ise parametrik olmayan testler uygulandı.
4. İki grup ortalamalarının karşılaştırılmasında bağımsız örneklerde t testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı.
5. Çapraz tabloların analizinde ki-kare istatistikleri hesaplandı.
6. Ortalama \pm standart sapma olarak veriler özetlendi.
7. $P<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmamıza aterosklerotik vasküler hastalığı olan (MVV) 50 ve aterosklerotik vasküler hastalığı olmayan (MVY) 50 olmak üzere toplam 100 tip 2 diyabetli hasta ve 31 sağlıklı kontrol alındı. Sırasıyla MVV, MVY, kontrol grubunda çalışmaya alınan değişkenlerin (yaş, VKI, sistolik kan basıncı (STA), diyastolik kan basıncı (DTA), diyabet süresi, HbA_{1c}, CCr, albuminüri, açlık kan şekeri (AKŞ), C-peptid, kreatinin, trigliserid, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, sedimantasyon, hsCRP, fibrinojen, homosistein, B₁₂, folat, sağ karotis intima media kalınlığı (Car. İnt. R), sol karotis intima media kalınlığı (Car.İnt.L), ADMA) birbiri olan ilişkileri korelasyon analizi ile değerlendirildi. Ayrıca tüm diyabetik hastalarda ve çalışmaya alınan tüm hastalarda ortak değişkenlerin birbiri ile olan ilişkileri’de korelasyon analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel olarak anlamlı çıkan sonuçlar aşağıda başlıklar altında verilmiştir.

1.Makrovasküler komplikasyonu olmayan diyabetiklerin korelasyon analizi sonuçları.

-Yaş:

- Fibrinojen ile r:0,356 anlamlı (p<0,05) düzeyde ilişki
- Diyabet süresi ile r:0,286 anlamlı (p<0,05) düzeyde ilişki
- Kreatinin ile r:0,359 önemli (p<0,01) düzeyde ilişki
- Homosistein ile r:0,430 önemli (p<0,01) düzeyde ilişki
- Folat ile r:-0,386 önemli (p<0,01) düzeyde negatif ilişki
- Car. İnt. R. ile r:0,411 önemli (p<0,01) düzeyde ilişki

-VKI:

- CCr ile r:0,337 anlamlı (p<0,05) düzeyde ilişki
- C-peptid ile r:0,389 önemli (p<0,01) düzeyde ilişki

-STA:

- DTA ile r:0,583 çok önemli (p<0,001) düzeyde ilişki
- HbA_{1c} ile r:-0,390 önemli (p<0,01) düzeyde negatif ilişki
- AKŞ ile r:-0,364 önemli (p<0,01) düzeyde negatif ilişki

-DTA:

- CCr ile r:0,312 anlamlı ($p<0,05$) düzeyde ilişki
 - C-peptid ile r:0,303 anlamlı ($p<0,05$) düzeyde ilişki
- Diyabet süresi:
- ADMA ile r:-0,287 anlamlı ($p<0,05$) düzeyde negatif ilişki
 - CCr ile r:-0,309 anlamlı ($p<0,05$) düzeyde negatif ilişki
 - C-peptid ile r:-0,469 çok önemli ($p<0,001$) düzeyde negatif ilişki
- HbA_{1c}:
- CCr ile r:-0,319 anlamlı ($p<0,05$) düzeyde negatif ilişki
 - AKŞ ile r:0,593 çok önemli ($p<0,001$) düzeyde ilişki
 - Trigliserit ile r:0,321 anlamlı ($p<0,05$) düzeyde ilişki
- CCr:
- Sedimantasyon ile r:-0,316 anlamlı ($p<0,05$) düzeyde negatif ilişki
 - Fibrinojen ile r:-0,295 anlamlı ($p<0,05$) düzeyde negatif ilişki
- Albuminüri:
- Folat ile r:0,295 anlamlı ($p<0,05$) düzeyde ilişki
 - Car.İnt.L ile r:0,397 önemli ($p<0,01$) düzeyde ilişki
- AKŞ:
- Trigliserit ile r:0,534 çok önemli ($p<0,001$) düzeyde ilişki
 - T.kolesterol ile r:0,392 önemli ($p<0,01$) düzeyde ilişki
 - LDL ile r:0,292 anlamlı ($p<0,05$) düzeyde ilişki
- C-peptid:
- B₁₂ ile r:0,352 anlamlı ($p<0,05$) düzeyde ilişki
 - HDL ile r:-0,330 anlamlı ($p<0,05$) düzeyde negatif ilişki
 - LDL ile r:0,302 anlamlı ($p<0,05$) düzeyde ilişki
- Kreatinin:
- T.kolesterol ile r:0,314 anlamlı ($p<0,05$) düzeyde ilişki
 - LDL ile r:0,289 anlamlı ($p<0,05$) düzeyde ilişki
 - Homosistein ile r:0,466 çok önemli ($p<0,001$) düzeyde ilişki
 - Car.İnt.R ile r:0,285 anlamlı ($p<0,05$) düzeyde ilişki
- Trigliserit:
- T.kolesterol ile r:0,306 anlamlı ($p<0,05$) düzeyde ilişki
 - HDL ile r:-0,431 önemli ($p<0,01$) düzeyde negatif ilişki

-Sedimentasyon:

- Fibrinojen ile r:0,454 çok önemli (p<0,001) düzeyde ilişki

-T.kolesterol:

- LDL ile r:0,843 çok önemli (p<0,001) düzeyde ilişki

-Homosistein:

- B₁₂ ile r:-0,345 anlamlı(p<0,05) düzeyde negatif ilişki
- Folat ile r:-0,293 anlamlı (p<0,05) düzeyde negatif ilişki

-HsCRP:

- Fibrinojen ile r:0,382 önemli (p<0,01) düzeyde ilişki

-B₁₂:

- Folat ile r:0,351 anlamlı (p<0,05) düzeyde ilişki

-Car.İnt.R:

- Car.İnt.L ile r:0,741 çok önemli (p<0,001) düzeyde ilişki

2.Makrovasküler komplikasyonu olan diyabetiklerin korelasyon analizi sonuçları.

-Yaş:

- VKI ile r:-0,289 anlamlı (p<0,05) düzeyde negatif ilişki
- Kreatinin ile r:0,315 anlamlı (p<0,05) düzeyde ilişki
- Car.İnt.L. ile r:0,319 anlamlı (p<0,05) düzeyde ilişki
- CCr ile r:-0,367 önemli (p<0,01) düzeyde negatif ilişki
- HsCRP ile r:0,337 anlamlı (p<0,05) düzeyde ilişki
- Homosistein ile r:0,326 anlamlı (p<0,05) düzeyde ilişki
- Folat ile r:-0,340 anlamlı (p<0,05) düzeyde negatif ilişki
- ADMA ile r:0,279 anlamlı (p<0,05) düzeyde ilişki

-VKI:

- Diyabet süresi ile r:0,376 önemli (p<0,01) düzeyde ilişki
- CCr ile r:0,293 anlamlı (p<0,05) düzeyde ilişki

-STA:

- DTA ile r:0,621 çok önemli (p<0,001) düzeyde ilişki
- HsCRP ile r:-0,303 anlamlı (p<0,05) düzeyde negatif ilişki

- Fibrinojen ile r:-0,346 anlamlı (p<0,05) düzeyde negatif ilişki
- DTA:
- HbA_{1c} ile r:-0,314 anlamlı (p<0,05) düzeyde negatif ilişki
 - HsCRP ile r:-0,447 önemli (p<0,01) düzeyde negatif ilişki
- HbA_{1c}:
- AKŞ ile r:0,460 çok önemli (p<0.001) düzeyde ilişki
 - HsCRP ile r:0,340 anlamlı (p<0,05) düzeyde ilişki
- CCr:
- Kreatinin ile r:-0,516 çok önemli (p<0.001) düzeyde negatif ilişki
 - HDL ile r:-0,378 önemli (p<0,01) düzeyde negatif ilişki
 - Sedimantasyon ile r:-0.442 çok önemli (p<0.001) düzeyde negatif ilişki
 - Folat ile r:0,441 önemli (p<0,01) düzeyde ilişki
- Albuminüri:
- AKŞ ile r:0,294 anlamlı (p<0,05) düzeyde ilişki
- AKŞ:
- Trigliserid ile r:0,329 anlamlı (p<0,05) düzeyde ilişki
 - HsCRP ile r:0,444 çok önemli (p<0,001) düzeyde ilişki
- C-peptid:
- HDL ile r:-0,326 anlamlı (p<0,05) düzeyde negatif ilişki
 - Fibrinojen ile r:0,348 anlamlı (p<0,05) düzeyde ilişki
- Kreatinin:
- Homosistein ile r:0.443 önemli (p<0,01) düzeyde ilişki
 - Folat ile r:-0,406 önemli (p<0,01) düzeyde negatif ilişki
- Trigliserid:
- T.Kolesterol ile r:0,435 önemli (p<0,01) düzeyde ilişki
 - HDL ile r:-0,303 anlamlı (p<0,05) düzeyde negatif ilişki
 - LDL ile r:0,396 anlamlı (p<0,05) düzeyde ilişki
 - Fibrinojen ile r:0,314 anlamlı (p<0,05) düzeyde ilişki
- T.Kolesterol:
- HDL ile r:0,392 anlamlı (p<0,05) düzeyde ilişki
 - LDL ile r:0.947 çok önemli (p<0,001) düzeyde ilişki
 - Car.Int.R. ile r:0,292 anlamlı (p<0,05) düzeyde ilişki

-HDL:

- Homosistein ile r: -0,324 anlamlı ($p < 0,05$) düzeyde negatif ilişki
- B₁₂ ile r: 0,306 anlamlı ($p < 0,05$) düzeyde ilişki

-LDL:

- Car.İnt.R. ile r: 0,326 anlamlı ($p < 0,05$) düzeyde ilişki

-Sedimentasyon:

- Fibrinojen ile r: 0,591 çok önemli ($p < 0,001$) düzeyde ilişki

-Homosistein:

- B₁₂ ile r: -0,425 önemli ($p < 0,01$) düzeyde negatif ilişki
- Folat ile r: -0,377 önemli ($p < 0,01$) düzeyde negatif ilişki

-Car.İnt.R.:

- Car.İnt.L. ile r: 0,740 çok önemli ($p < 0,001$) düzeyde ilişki

3.Kontrol grubu korelasyon analizi sonuçları.

-Yaş:

- HDL ile r: 0,469 önemli ($p < 0,01$) düzeyde ilişki
- HsCRP ile r: -0,405 anlamlı ($p < 0,05$) düzeyde negatif ilişki

-Kreatinin:

- Sedimentasyon ile r: -0,622 çok önemli ($p < 0,001$) düzeyde negatif ilişki
- Car.İnt.R. ile r: -0,389 anlamlı ($p < 0,05$) düzeyde negatif ilişki
- Car.İnt.L. ile r: -0,492 önemli ($p < 0,01$) düzeyde negatif ilişki
- ADMA ile r: 0,445 anlamlı ($p < 0,05$) düzeyde ilişki
- Homosistein ile r: 0,531 önemli ($p < 0,01$) düzeyde ilişki

-T.Kolesterol:

- LDL ile r: 0,901 çok önemli ($p < 0,001$) düzeyde ilişki

-HDL:

- Car.İnt.R. ile r: 0,379 anlamlı ($p < 0,05$) düzeyde ilişki
- Car.İnt.L. ile r: 0,363 anlamlı ($p < 0,05$) düzeyde ilişki
- HsCRP ile r: -0,432 anlamlı ($p < 0,05$) düzeyde negatif ilişki

-Sedimentasyon:

- Car.İnt.R. ile r: 0,379 anlamlı ($p < 0,05$) düzeyde ilişki

- Fibrinojen ile r:0.675 çok önemli (p<0,001) düzeyde ilişki
- Car.İnt.R:
 - Car.İnt.L. ile r:0,694 çok önemli (p<0,001) düzeyde ilişki
- Trigliserid:
 - VKI ile r:0,396 anlamlı (p<0,05) düzeyde ilişki
 - DTA ile r:0,406 anlamlı (p<0,05) düzeyde ilişki
 - T. Kolesterol ile r:0,467 önemli (p<0,01) düzeyde ilişki
 - LDL ile r:0,430 önemli (p<0,01) düzeyde ilişki
 - Homosistein ile r:0,360 anlamlı (p<0,05) düzeyde ilişki
- STA:
 - DTA ile r:0,819 çok önemli (p<0,001) düzeyde ilişki
 - Trigliserid ile r:0,587 çok önemli (p<0,001) düzeyde ilişki
- HsCRP:
 - Fibrinojen ile r:0,556 çok önemli (p<0,001) düzeyde ilişki
- Homosistein:
 - B₁₂ ile r:-0,397 anlamlı (p<0,05) düzeyde negatif ilişki

4.Tüm diyabetiklerin korelasyon analizi sonuçları.

- Yaş:
 - Diyabet süresi ile r:0,219 anlamlı (p<0,05) düzeyde ilişki
 - CCr ile r:-0,354 çok önemli (p<0,001) düzeyde negatif ilişki
 - Kreatinin ile r:0,429 çok önemli (p<0,001) düzeyde ilişki
 - Sedimantasyon ile r:0,219 anlamlı (p<0,05) düzeyde ilişki
 - Homosistein ile r:0,403 çok önemli (p<0,001) düzeyde ilişki
 - Folat ile r:-0,372 çok önemli (p<0,001) düzeyde negatif ilişki
 - Car.İnt.R. ile r:0,351 çok önemli (p<0,001) düzeyde ilişki
 - Car.İnt.L.ile r:0,287 önemli (p<0,01) düzeyde ilişki
- VKI:
 - CCr ile r:0,317 çok önemli (p<0,001) düzeyde ilişki
 - C-peptid ile r:0,254 anlamlı (p<0,05) düzeyde ilişki
 - Trigliserid ile r:0,203 anlamlı (p<0,05) düzeyde ilişki

-STA:

- DTA ile r:0,598 çok önemli ($p<0,001$) düzeyde ilişki
- HbA_{1c} ile r:-0,313 önemli ($p<0,01$) düzeyde negatif ilişki
- AKŞ ile r:-0,234 anlamlı ($p<0,05$) düzeyde negatif ilişki

-DTA:

- HbA_{1c} ile r:-0,327 çok önemli ($p<0,001$) düzeyde negatif ilişki
- AKŞ ile r:-0,201 anlamlı ($p<0,05$) düzeyde negatif ilişki
- HDL ile r:0,234 anlamlı ($p<0,05$) düzeyde ilişki

-Diyabet Süresi:

- CCr ile r:-0,226 anlamlı ($p<0,05$) düzeyde negatif ilişki
- C-peptid ile r:-0,261 önemli ($p<0,01$) düzeyde negatif ilişki
- Kreatinin r:0,271 önemli ($p<0,01$) düzeyde ilişki

-HbA_{1c}:

- AKŞ ile r:0,548 çok önemli önemli ($p<001$) düzeyde ilişki
- C-peptid ile r:-0,211 anlamlı ($p<0,05$) düzeyde negatif ilişki
- Trigliserit ile r:0,287 önemli ($p<0,01$) düzeyde ilişki
- Homosistein ile r:0,217 anlamlı ($p<0,05$) düzeyde ilişki

- CCr:

- Kreatinin ile r:-0,432 çok önemli ($p<0,001$) düzeyde negatif ilişki
- Sedimantasyon ile r:-0,381 çok önemli ($p<0,001$) düzeyde negatif ilişki
- Fibrinojen ile r:-0,230 anlamlı ($p<0,05$) düzeyde negatif ilişki
- Homosistein ile r:-0,239 anlamlı ($p<0,05$) düzeyde negatif ilişki
- Folat ile r:0,285 önemli ($p<0,01$) düzeyde ilişki

-Albuminüri:

- Car.İnt.L ile r:0,244 anlamlı ($p<0,05$) düzeyde ilişki

-AKŞ:

- Trigliserid ile r:0,443 çok önemli ($p<0,001$) düzeyde ilişki
- T.Kolesterol ile r:0,242 anlamlı ($p<0,05$) düzeyde ilişki
- HDL ile r:-0,222 anlamlı ($P<0,05$) düzeyde negatif ilişki

-C-peptid:

- HDL ile r:-0,325 çok önemli ($p<0,001$) düzeyde negatif ilişki
- LDL ile r:0,228 anlamlı ($p<0,05$) düzeyde ilişki

-Kreatinin:

- Homosistein ile $r:0,458$ çok önemli ($p<0,001$) düzeyde ilişki
- Folat ile $r:-0,353$ çok önemli ($p<0,001$) düzeyde negatif ilişki
- Car.İnt.R ile $r:0,276$ önemli ($p<0,01$) düzeyde ilişki
- Car.İnt.L ile $r:0,252$ anlamlı ($p<0,05$) düzeyde ilişki

-Trigliserid:

- T.Kolesterol ile $r:0,380$ çok önemli ($p<0,001$) düzeyde ilişki
- HDL ile $r:-0,359$ önemli ($p<0,01$) düzeyde negatif ilişki
- LDL ile $r:0,388$ çok önemli ($p<0,001$) düzeyde ilişki

-T.Kolesterol:

- Sedimantasyon ile $r:0,210$ anlamlı ($p<0,05$) düzeyde ilişki
- HDL ile $r:0,272$ önemli ($p<0,01$) düzeyde ilişki
- LDL ile $r:0,899$ çok önemli ($p<0,001$) düzeyde ilişki

-HDL:

- Homosistein ile $r:-0,225$ anlamlı ($p<0,05$) düzeyde negatif ilişki

-LDL:

- Folat ile $r:-0,205$ anlamlı ($p<0,05$) düzeyde negatif ilişki
- Car.İnt.R ile $r:0,197$ anlamlı ($p<0,05$) düzeyde ilişki

- Sedimantasyon:

- HsCRP ile $r:0,203$ anlamlı ($p<0,05$) düzeyde ilişki
- Fibrinojen ile $r:0,527$ çok önemli ($p<0,001$) düzeyde ilişki

- HsCRP:

- Fibrinojen ile $r:0,282$ önemli ($p<0,01$) düzeyde ilişki
- Homosistein ile $r:0,241$ anlamlı ($p<0,05$) düzeyde ilişki

-Homosistein:

- B₁₂ ile $r:-0,379$ çok önemli ($p<0,001$) düzeyde negatif ilişki
- Folat ile $r:-0,333$ çok önemli ($p<0,001$) düzeyde negatif ilişki
- Car.İnt.L ile $r:0,206$ anlamlı ($p<0,05$) düzeyde ilişki

-Folat:

- Car.İnt.R ile $r:-0,198$ anlamlı ($p<0,05$) düzeyde negatif ilişki

-Car.İnt.R:

- Car.İnt.L ile $r:0,735$ çok önemli ($p<0,001$) düzeyde ilişki

5. Tüm hastaların korelasyon analizi sonuçları.

--T.Kolesterol:

- HDL ile r:0,296 çok önemli (p<0,001) düzeyde ilişki
- LDL ile r:0,900 çok önemli (p<0,001) düzeyde ilişki

-Yaş:

- Kreatinin ile r:0,394 çok önemli (p<0,001) düzeyde ilişki
- Sedimentasyon ile r:0,219 anlamlı (p<0,05) düzeyde ilişki
- Homosistein ile r:0,333 çok önemli (p<0,001) düzeyde ilişki
- Folat ile r:-0,302 çok önemli (p<0,001) düzeyde negatif ilişki
- Car.İnt.R ile r:0,366 çok önemli (p<0,001) düzeyde ilişki
- Car.İnt.L ile r:0,299 çok önemli (p<0,001) düzeyde ilişki

- VKI:

- STA ile r:0,177 anlamlı (p<0,05) düzede ilişki
- Trigliserid ile r:0,263 önemli (p<0,01) düzeyde ilişki
- HDL ile r:-0,218 anlamlı (p<0,05) düzeyde negatif ilişki
- HsCRP ile r:0,193 anlamlı (p<0,05) düzeyde ilişki

-STA:

- DTA ile r:0,621 çok önemli (p<0,001) düzeyde ilişki

-DTA:

- AKŞ ile r:-0,203 anlamlı (p<0,05) düzeyde negatif ilişki
- T.Kolesterol ile r:0,206 anlamlı (p<0,05) düzeyde ilişki
- HDL ile r:0,264 önemli (p<0,01) düzeyde ilişki

-AKŞ:

- Trigliserid ile r:0,430 çok önemli (P<0,001) düzeyde ilişki
- HDL ile r:-0,224 önemli (p<0,01) düzeyde negatif ilişki
- Sedimentasyon ile r:0,238 önemli (p<0,01) düzeyde ilişki
- HsCRP ile r:0,268 önemli (p<0,01) düzeyde ilişki
- Homosistein ile r:0,175 anlamlı (p<0,05) düzeyde ilişki
- Car.İnt.R ile r:0,201 anlamlı (p<0,05) düzeyde ilişki

- Kreatinin:

- Homosistein ile r:0,484 çok önemli (p<0,001) düzeyde ilişki

- Folat ile r:-0,257 önemli (p<0,01) düzeyde negatif ilişki
 - Car.İnt.R ile r:0,186 anlamlı (p<0,05) düzeyde ilişki
 - ADMA ile r:0,173 anlamlı (p<0,05) düzeyde ilişki
- Trigliserid:
- T.Kolesterol ile r:0,334 çok önemli (p<0,001) düzeyde ilişki
 - HDL ile r:-0,326 çok önemli (p<0,001) düzeyde negatif ilişki
 - LDL ile r:0,280 çok önemli (p<0,001) düzeyde ilişki
 - HsCRP ile r:0,209 anlamlı (p<0,05) düzeyde ilişki
 - Homosistein ile r:0,185 anlamlı (p<0,05) düzeyde ilişki
- HDL:
- HsCRP ile r:-0,211 anlamlı (P<0,05) düzeyde negatif ilişki
 - Homosistein ile r:-0,233 önemli (P<0,01) düzeyde negatif ilişki
- Sedimantasyon:
- HsCRP ile r:0,267 önemli (p<0,01) düzeyde ilişki
 - Fibrinojen ile r: 0,567 çok önemli (p<0,001) düzeyde ilişki
 - Car.İnt.R ile r:0,181 anlamlı (p<0,05) düzeyde ilişki
- HsCRP:
- Fibrinojen ile r:0,334 çok önemli (p<0,001) düzeyde ilişki
 - Homosistein ile r:0,227 önemli (p<0,01) düzeyde ilişki
- Homosistein:
- B₁₂ ile r:-0,356 çok önemli (p<0,001) düzeyde negatif ilişki
 - Folat ile r:-0,306 çok önemli (p<0,001) düzeyde negatif ilişki
- B₁₂:
- Folat ile r:0,176 anlamlı (p<0,05) düzeyde ilişki
- Car.İnt.R:
- Car.İnt.L ile r:0,741 çok önemli (p<0,001) düzeyde ilişki

Tablo 4.1. MVV, MVY ve kontrol grubu arasında ortak parametrelerin karşılaştırılması.

	MVV(a)	MVY(b)	Kontrol(c)	İstatistiksel Önem
Yaş (yıl)	61.86±7.96	56.8±8.94	55.06±7.46	a-c p<0.001, a-b<0.01
VKI (kg/m ²)	29.59±4.76	30.44±6.22	27.83±2.68	p>0.05
STA (mm/Hg)	126.20±13.07	125.40±15.31	121.77±9.53	p>0.05
DTA (mm/Hg)	80.80±8.16	77.90±12.86	80.80±8.76	p>0.05
DM Süresi (yıl)	12.98±7.24	9.08±5.75		p<0.01
HbA _{1c} (%)	9.41±2.63	9.88±2.93		p>0.05
CCr (ml/dk)	84.25±40.55	95.27±42.38		p>0.05
Albuminüri (mg/gün)	305.20±946.28	110.70±238.78		p>0.05
C-peptid (ng/ml)	2.21±1.77	2.17±1.23		p>0.05
AKŞ (mg/dl)	171.56±76.20	202.72±99.52	86.87±8.65	b-c p<0.05, a-c p<0.05
Kreatinin (mg/dl)	1.01±0.25	0.85±0.18	0.82±0.15	a-b p<0.05, a-c p<0.05
Trigliserid (mg/dl)	188.68±109.11	185.44±101.35	141.19±78.74	a-c p<0.05, b-c p<0.05
HDL (mg/dl)	50.80±13.95	49.74±10.31	54.20±13.18	p>0.05
T.Kolesterol (mg/dl)	181.26±46.90	189.16±43.81	203.38±33.94	p>0.05
LDL (mg/dl)	113.40±36.89	121.50±34.24	137.58±32.56	c-a p<0.01, c-b p<0.05
Sedimentasyon (mm/saat)	25.38±21.88	18.60±15.35	12.51±8.31	a-c p<0.05
HsCRP (mg/L)	7.71±9.21	6.57±11.42	2.36±1.85	a-c p<0.05
Fibrinojen (mg/dl)	386.66±91.74	370.32±68.31	344.51±55.69	a-c p<0,05
Homosistein (umol/L)	11.78±3.85	11.38±3.86	10.58±3.59	p>0.05
B ₁₂ (pg/ml)	537.84±381.73	449.14±309.35	421.03±274.66	p>0.05
Folat (ng/ml)	9.27±3.57	9.51±3.58	9.93±8.14	p>0.05
Car.İnt.R (mm)	0.96±0.23	0.89±0.24	0.78±0.19	a-c p<0,05
Car.İnt.L (mm)	0.93±0.18	0.93±0.28	0.79±0.19	a-c p<0,05, b-c p<0,05
ADMA (umol/L)	0.52±0.23	0.39±0.16	0.32±0.13	a-b p<0,05, a-c p<0,05

Çalışmamıza aterosklerotik vasküler hastalığı olan (MVV) 50 ve aterosklerotik vasküler hastalığı olmayan (MVY) 50 olmak üzere toplam 100 tip 2 diyabetli hasta ve 31 sağlıklı kontrol alındı. İlk olarak MVV, MVY ve kontrol grubunda ortak parametreler arasındaki ilişki karşılaştırıldı (Tablo 1). Gruplar arasında VKİ, DTA, STA, HbA_{1c}, CCr, Albuminüri, C-peptid, HDL, T. Kolesterol, homosistein, B₁₂, folat, düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı.

MVV grubu ile MVY grubu arasında ($p<0.001$) ve MVV ile kontrol grubu ($p<0.01$) arasında yaş değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulundu. MVV grubunda yaş ortalaması diğer iki gruba göre daha yüksek saptandı.

Diyabet süresi MVV grubunda MVY grubuna göre daha yüksek ($p<0.01$) saptandı.

AKŞ düzeyleri MVV ve MVY gruplarında kontrole göre daha yüksek ($p<0.05$) saptanırken, iki grup arasında AKŞ düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı.

Gruplar arasında kreatinin düzeyleri karşılaştırıldı ve kreatinin düzeyleri MVV grubunda MVY ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı ($p<0.05$). MVY ve kontrol grubu arasında ise kreatinin düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmadı.

Trigliserid düzeyleri MVV ve MVY gruplarının her ikisinde’de kontrol grubuna göre anlamlı ($p<0.05$) düzeyde yüksek saptanırken iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. LDL düzeyi kontrol grubunda MVV grubuna ($p<0.01$) ve MVY grubuna ($p<0.05$) göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Bu durum diyabetik hastaların statin kullanımı ve diyet faktörüne bağlandı.

Gruplar arasında inflamasyon belirteçleri olan sedimantasyon, hsCRP ve fibrinojen düzeyleri karşılaştırıldı. Üç parametrede MVV grubunda kontrol grubuna göre anlamlı ($p<0,05$) düzeyde yüksek bulunmuş olup, MVV ile MVY, MVY ile kontrol grupları arasında bu parametreler açısından anlamlı fark saptanmadı.

Car. İnt. R ölçümü MVV grubunda kontrol grubuna göre anlamlı ($p<0.05$) düzeyde daha yüksek bulundu. Car. İnt. L ölçümü MVV ve MVY grubunda kontrol grubuna göre anlamlı ($p<0.05$) düzeyde yüksek bulundu. Bu durum diyabetin makrovasküler hastalığın önemli belirteçlerinden birisi olan karotis intima media kalınlığı üzerinde etkili olduğunu göstermiştir.

Üç grup arasında ADMA düzeyi karşılaştırıldığında MVV grubunda MVY ve kontrol grubuna göre ADMA düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) düzeyde yüksek olduğu görüldü. MVY ve kontrol grubu arasında ise ADMA düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı. İnflamasyon belirteçlerinin'de MVV grubunda kontrol grubuna göre yüksek saptanmış olması ADMA' nın ve inflamasyon belirteçlerinin her ikisinde makrovasküler komplikasyonlarla ilişkili olduğunu düşündürdü.

Tablo 4.2. Tüm diyabet hastaları ve kontrol grubu arasında ortak parametrelerin karşılaştırılması.

	DM	Kontrol	İstatistiksel önem
Yaş (yıl)	59.41±8.81	55.00±7.34	p<0.05
VKİ (kg/m ²)	30.04±5.55	27.82±2.64	p>0.05
STA (mm/Hg)	125.75±14.23	122.03±9.49	p>0.05
DTA (mm/Hg)	79.29±10.85	80.93±8.65	p>0.05
AKŞ (mg/dl)	188.31±89.24	86.37±8.96	p<0.001
Kreatinin (mg/dl)	0.93±0.23	0.82±0.16	p<0.05
Trigliserid (mg/dl)	187.65±105.15	140.78±77.49	p<0.01
T.kolesterol (mg/dl)	185.78±45.18	201.03±35.95	p<0.05
HDL (mg/dl)	50.36±12.24	53.79±13.17	p>0.05
LDL (mg/dl)	117.91±35.51	135.50±34.13	p<0.01
Sedimantasyon (mm/saat)	21.96±19.21	12.87±8.42	p<0.01
HsCRP(mg/l)	7.21±10.37	2.29±1.86	p<0.01
Fibrinojen (mg/dl)	377.86±81.06	347.50±57.32	p<0.01
Homosistein (umol/L)	11.58±3.86	10.61±3.53	p>0.05
B ₁₂ (pg/ml)	495.28±349.84	417.75±270.83	p>0.05
Folat (ng/ml)	9.39±3.58	9.92±8.01	p>0.05
Car.İnt.R.(mm)	0.92±0.22	0.80±0.22	p<0.01
Car.İnt.L. (mm)	0.93±0.23	0.80±0.20	p<0.01
ADMA (umol/L)	0.45±0.21	0.32±0.13	p<0.001

Hastalar tüm diyabet hastaları ve kontrol grubu olarak ikiye ayrıldı ve gruplar arasındaki ortak parametreler karşılaştırıldı (Tablo 2). İki grup arasında VKİ, STA, DTA, HDL, homosistein, B₁₂ ve folat değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı.

Diyabetli hastalar grubunda yaş ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0.05$).

Diyabetli hastalar grubunun kreatinin düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ($p<0.05$).

AKŞ düzeyleri diyabetli hastalarda kontrol grubuna daha yüksek saptandı ($p<0.001$).

Gruplar arasında lipid parametreleri karşılaştırıldığında HDL açısından anlamlı fark bulunmazken, trigliserid düzeyleri diyabetli grupta kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ($p<0.01$). Kontrol grubunda diyabetliler grubuna göre T. Kolesterol düzeyleri ($p<0.05$) ve LDL kolesterol düzeyleri ($p<0.01$) daha yüksek saptandı. Bu durum diyabetli grubun statin kullanımına ve diyet faktörüne bağlandı.

İki grup arasında aterosklerozun önemli belirteçlerinden birisi olarak kabul gören Car. İnt. R. ve Car. İnt. L. değerleri karşılaştırıldı. Car. İnt. R. ve Car. İnt. L. değerleri diyabetliler grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı ($p<0.01$). Bu durum bize diyabetin ateroskleroz için önemli bir risk faktörü olduğunu bir kez daha gösterdi.

Ayrıca iki grup arasında inflamasyon belirteçleri olarak sedimantasyon, hsCRP ve fibrinojen karşılaştırıldı. Üç parametrede diyabetliler grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı ($p<0.01$).

İki grup arasında ADMA düzeyleri karşılaştırıldığında diyabetliler grubunda ADMA düzeylerinin kontrol grubuna göre belirgin olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p<0.001$).

Diyabetliler grubunda karotis intima media kalınlığının, inflamasyon belirteçlerinin ve bunlarla birlikte ADMA düzeyinin yüksek saptanması, ADMA düzeyinin, karotis intima media kalınlığı ve inflamasyon belirteçleri gibi ateroskleroz ile ilişkili olabileceğini ve ateroskleroza eğilim yaratan bir durum olduğunu düşündürmektedir.

Tablo 4.3. Tüm gruplarda ADMA ile kreatinin, sedimentasyon, hsCRP, fibrinojen, homosistein ilişkisi.

	ADMA (umol/L)
Kreatinin(mg/dl)	r =0.173 p<0.05
Sedimentasyon (mm/saat)	r=0.059 p>0.05
HsCRP (mg/l)	r=0.098 p>0.05
Fibrinojen (mg/dl)	r=0.057 p>0.05
Homosistein (umol/l)	r=0.069 p>0.05

İlk iki tabloda inflamasyon belirteçleri, kreatinin ve ADMA düzeylerinin makrovasküler hastalık ve diyabette artma eğiliminde olduğu gösterilmiştir. Çalışmanın devamında gruplarda ADMA düzeyleri ile kreatinin, inflamasyon belirteçleri ve homosistein arasındaki korelasyon değerlendirildi (Tablo3,4,5,6,7).

Çalışmaya alınan tüm gruplarda ADMA ile kreatinin, sedimentasyon, hsCRP, fibrinojen ve homosistein ilişkisi değerlendirildi (Tablo 3). ADMA ile kreatinin arasında anlamlı ($p<0,05$) düzeyde pozitif ilişki saptandı. ADMA ile sedimentasyon, hsCRP, fibrinojen ve homosistein arasında ise anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 4.4. Tüm diyabetliler grubunda ADMA ile kreatinin, sedimentasyon, hsCRP, fibrinojen, homosistein ilişkisi

	ADMA (umol/L)
Kreatinin(mg/dl)	r =0.038 p>0.05
Sedimentasyon (mm/saat)	r=0.014 p>0.05
HsCRP (mg/L)	r=0.033 p>0.05
Fibrinojen(mg/dl)	r=-0.009 p>0.05
Homosistein (umol/L)	r=-0.017 p>0.05

Tüm diyabetliler grubunda ADMA ile kreatinin, sedimentasyon, hsCRP, fibrinojen ve homosistein ilişkisi değerlendirildi (Tablo 4). ADMA ile kreatinin, sedimentasyon, hsCRP, fibrinojen ve homosistein arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 4.5. MVV grubunda ADMA ile kreatinin, sedimentasyon, hsCRP, fibrinojen, homosistein ilişkisi

	ADMA (umol/L)
Kreatinin (mg/dl)	r =0.024 p>0.05
Sedimentasyon (mm/saat)	r=0.00 p>0.05
HsCRP (mg/L)	r=0.217 p>0.05
Fibrinojen(mg/dl)	r=0.269 p>0.05
Homosistein (umol/L)	r=0.189 p>0.05

MVV grubunda ADMA ile kreatinin, sedimentasyon, hsCRP, fibrinojen ve homosistein ilişkisi değerlendirildi (Tablo 5). ADMA ile kreatinin, sedimentasyon, hsCRP, fibrinojen ve homosistein arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 4.6. MVY grubunda ADMA ile kreatinin, sedimentasyon, hsCRP, fibrinojen, homosistein ilişkisi

	ADMA (umol/L)
Kreatinin(mg/dl)	r =-0.113 p>0.05
Sedimentasyon (mm/saat)	r=-0.071 p>0.05
HsCRP (mg/L)	r=-0.255 p>0.05
Fibrinojen (mg/dl)	r=-0.184 p>0.05
Homosistein (umol/L)	r=-0.183 p>0.05

MVY grubunda ADMA ile kreatinin, sedimentasyon, hsCRP, fibrinojen ve homosistein ilişkisi değerlendirildi (Tablo 6). ADMA ile kreatinin, sedimentasyon, hsCRP, fibrinojen ve homosistein arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 4.7. Kontrol grubunda ADMA ile kreatinin, sedimentasyon, hsCRP, fibrinojen, homosistein ilişkisi

	ADMA (umol/L)
Kreatinin(mg/dl)	r =0.445 p<0.05
Sedimentasyon (mm/saat)	r=-0.154 p>0.05
HsCRP (mg/L)	r=0.010 p>0.05
Fibrinojen (mg/dl)	r=-0.086 p>0.05
Homosistein (umol/L)	r=0.178 p>0.05

Kontrol grubunda ADMA ile kreatinin, sedimentasyon, hsCRP, fibrinojen ve homosistein ilişkisi değerlendirildi(Tablo 7).ADMA ile kreatinin arasında anlamlı (p<0,05) düzeyde pozitif ilişki saptandı. ADMA ile sedimentasyon, hsCRP, fibrinojen ve homosistein arasında ise anlamlı ilişki saptanmadı.

ADMA ile inflamasyon belirteçleri ve homosistein arasında anlamlı korelasyon saptanmaması ADMA nın ateroskleroz konusunda homosistein ve inflamasyon belirteçlerinden bağımsız bir etken olabileceğini düşündürmektedir.

Tablo 4.8. Tüm diyabetlilerde inflamasyon belirteçlerinin aralarında anlamlı ilişki saptananların karşılaştırılması

	Sedimentasyon (mm/saat)	Fibrinojen (mg/dl)	Homosistein (umol/L)
HsCRP (mg/L)	r:0.203 p<0.05	r:0,282 p<0.01	r:0.241 p<0.05
Sedimentasyon (mm/saat)		r:527 p<0.001	

Tüm diyabetlilerde hsCRP, sedimantasyon, fibrinojen ve homosisteinin birbiri ile ilişkisi değerlendirildi (Tablo 8).hsCRP ile sedimantasyon ve homosistein arasında anlamlı ($p<0,05$) düzeyde pozitif ilişki saptandı. HsCRP ve fibrinojen arasında önemli ($p<0,01$) düzeyde pozitif ilişki saptandı. Sedimantasyon ile fibrinojen arasında çok önemli ($p<0,001$) düzeyde pozitif ilişki saptandı.

Tablo 4.9. MVV grubunda ADMA'nın temel belirleyicilerinin düzeyleri ADMA'nın bağımlı değişken olarak alındığı multiple regresyon analizi ile değerlendirildi. Kapsanan değişkenler: T.Kolesterol, AKŞ, C-peptid, diyabet süresi, yaş, sedimantasyon, Car. İnt. R. , Car. İnt. L., homosistein, hsCRP, VKI, HDL, HbA_{1c}, CCR, kreatinin, albuminüri, fibrinojen, trigliserid, LDL.

Bağımsız prediktörler	B	P
HbA _{1c} (%)	-0.284	0.035
Albuminüri (mg/gün)	-0.322	0.21
Trigliserid (mg/dl)	0.254	0.63
Homosistein (umol/L)	0.403	0.002
Car.Int.R. (mm)	-0.221	0.81

Yapılan korelasyon analizlerinde homosistein ve inflamasyon belirteçleri ile ilişkisi gösterilemeyen ADMA'nın temel belirleyicilerinin düzeyleri MVV grubunda ADMA'nın bağımlı değişken olarak alındığı multiple regresyon analizi ile değerlendirildi. ADMA düzeyi üzerinde sırasıyla homosistein başta olmak üzere albuminüri, HbA_{1c}, trigliserid ve Car. İnt. R'nin etkili olduğu görüldü.

Tablo 4.10. MVV ve MVY grubunda nöropati sıklığının karşılaştırması

		MVY	MVV	Toplam	Sonuç
Otonom nöropati	Yok	28 %56	12 %24	40 %40	Ki kare:9.37 Sd:1 P<0.01
	Var	22 %44	38 %76	60 %60	
	Toplam	50	50	100	
Periferik Nöropati	Yok	28 %56	15 %30	43 %43	Ki kare:5.87 Sd:1 P<0.05
	Var	22 %44	35 %70	57 %57	
	Toplam	50	50	100	

Çalışmamızda diyabetin mikrovasküler komplikasyonları'da değerlendirildi. Tablo 10'da MVV ve MVY grupları arasında nöropati sıklığı karşılaştırıldı. Tüm diyabetik hastaların % 60'ında otonomik nöropati saptanırken, %57'sinde periferik nöropati saptandı. MVY grubunun %44'ünde, MVV grubunun ise %76'sında otonomik nöropati saptandı. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi (p<0.01).

MVY grubunun %44'ünde, MVV grubunun ise % 70'inde periferik nöropati saptandı. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi (p<0.05).

Tablo 4.11. MVV ve MVY grubunda retinopati sıklığının karşılaştırması

		MVY	MVV	Toplam	Sonuç
Retinopati	Yok	28 %56	17 %34	45 %45	Ki kare:6.33 Sd:2 p<0.05
	Preproliferatif	15 %30	17 %34	32 %32	
	Proliferatif	7 %14	16 %32	23 %23	
	Toplam	50	50	100	

Tablo 11'de MVV ve MVY grubu retinopati açısından karşılaştırıldı. Tüm diyabetik hastaların toplam %55'inde retinopati mevcuttu. MVY grubunun toplam %44'ünde, MVV grubunun ise toplam %66'sında diyabetik retinopati saptandı. Retinopati sıklığı MVV grubunda MVY grubuna göre anlamlı (p<0.05) düzeyde yüksek bulundu.

Tablo 4.12. MVV ve MVY grubunda CCr ve albuminüri karşılaştırması

		MVY	MVV	Toplam	Sonuç
CCr (ml/dk)	<70	13 %26	20 %40	33 %33	Ki kare:1.628 Sd:1 p>0.05
	≥70	37 %74	30 %60	67 %67	
	Toplam	50	50	100	
Albuminüri (mg/gün)	<30	18 %36	14 %28	32 %32	Ki kare:0.510 Sd:1 p>0.05
	≥30	32 %64	36 %72	68 %68	
	Toplam	50	50	100	

Diyabetin bir diğer mikrovasküler komplikasyonu olan diyabetik nefropati, MVV ve MVY grupları arasında CCr ve albuminüri düzeyleri karşılaştırılarak değerlendirildi. Tüm diyabetiklerin %33'ünde CCr <70 ml/dk, %67'sinde CCr ≥70 ml/dk olarak bulundu. Tüm diyabetiklerin %32'sinde albuminüri<30 mg/gün , %68'inde albuminüri≥30 mg/gün olarak bulundu. Ancak iki grup arasında CCr ve albuminüri açısından istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek fark saptanmadı.

Tablo 4.13. Diyabetli hastalarda retinopati ile diğer değişkenlerin karşılaştırılması

	Retinopati olan hastalar	Retinopati olmayan hastalar	İstatistiksel önem
Diyabet süresi (yıl)	14.0	7.0	p<0.001
CCr (ml/dk)	74.0	86.0	p<0.05
Kreatinin (mg/dl)	0.97	0.89	p<0.05
Homosistein (umol/L)	12.0	9.74	p<0.05
ADMA (umol/L)	0.46	0.45	p>0.05

Çalışmanın devamında diyabetin komplikasyonlarının çalışmaya alınan diğer parametrelerle ilişkisi değerlendirildi (Tablo 13, 14, 15, 16, 17). Diyabetli hastalar retinopatisi olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı (Tablo 13). İki grup arasında çalışmaya alınan parametreler karşılaştırıldı. Retinopatisi olan grupta diyabet süresi retinopatisi olmayan gruba göre belirgin olarak daha uzundu ($p<0,001$). Retinopatisi olan grupta CCr ($p<0,05$) daha düşük saptanırken, kreatinin değerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı ($p<0,05$). Retinopatisi olan grupta homosistein düzeyi daha yüksek bulundu ($p<0,05$). İki grup arasında ADMA düzeyleri arasında ise anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4.14. Diyabetli hastalarda CCr ile diğer değişkenlerin karşılaştırılması

	CCr<70	CCr≥70	İstatistiksel önem
Diyabet süresi (yıl)	13.0	10.0	$p<0,05$
Kreatinin (mg/dl)	1.08	0.88	$p<0,001$
Sedimantasyon (mm/saat)	27.0	13.0	$P<0,001$
Fibrinojen (mg/dl)	389	358	$P<0,05$
Homosistein (umol/L)	12.1	10.0	$P<0,05$
ADMA (umol/L)	0.47	0.45	$p>0,05$

Diyabetin nefropati komplikasyonunun değerlendirilmesi için hastaların CCr ve albuminüri değerlerinin diğer parametrelerle karşılaştırılması planlandı. Tablo 14’de Diyabetik hastalar CCr değerleri 70 ml/dk’nın altında olanlar, 70 ml/dk ve üzerinde olanlar olarak iki gruba ayrıldı. CCr<70 olan grupta diyabet süresi diğer gruba göre daha uzun saptandı ($p<0,05$). CCr<70 ml/dk olan grupta inflamasyon belirteçlerinden olan fibrinojen ($p<0,05$) ve sedimantasyon ($p<0,001$) belirgin olarak daha yüksek saptandı. CCr<70 ml/dk olan grupta homosistein düzeyleri anlamlı ($p<0,05$) düzeyde yüksek saptandı. Ayrıca CCr<70 olan grupta kreatinin düzeyleri belirgin olarak daha yüksek bulundu ($p<0,001$).İki grup arasında ise ADMA düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4.15. Diyabetli hastalarda albuminüri ile diğer değişkenlerin karşılaştırılması

	<30	≥30	İstatistiksel önem
Diyabet süresi (yıl)	10.0	12.0	p<0.05
ADMA (umol/L)	0.47	0.45	p>0.05

Hastalar diyabetik nefropatinin bir diğer belirtici olan albuminüri açısından değerlendirildi(Tablo 15). Tüm diyabetik hastalar albuminüri <30 mg/gün ve albuminüri ≥30 mg/gün olanlar olarak ikiye ayrıldı. Albuminüri ≥30 mg/gün olan grupta diyabet süresi anlamlı (p<0,05) düzeyde yüksek saptandı. İki grup arasında ADMA düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4.16. Diyabetik hastalarda periferik nöropati ile diğer değişkenlerin karşılaştırılması

	P.nöropati(+)	P.nöropati(-)	İstatistiksel önem
Diyabet süresi (yıl)	13.0	9.0	p<0.001
Kreatinin (mg/dl)	1.01	0.88	p<0.001
ADMA (umol/L)	0.47	0.40	p>0.05

Hastalar periferik nöropati açısından değerlendirildi (Tablo 16).Tüm diyabetik hastalar periferik nöropatisi olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Periferik nöropatisi olan grupta diyabet süresi ve kreatinin düzeyleri çok önemli (p<0,001)düzeyde yüksek bulundu. İki grup arasında ADMA düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4.17. Diyabetik hastalarda otonomik nöropati ile diğer değişkenlerin karşılaştırılması

	O.Nöropati (+)	O.Nöropati (-)	İstatistiksel önem
Diyabet süresi (yıl)	13.0	9.0	p<0.001
Kreatinin(mg/dl)	0.97	0.88	p<0.01
ADMA (umol/L)	0.47	0.40	p>0.05.

Hastalar otonomik nöropati açısından değerlendirildi (Tablo 17). Tüm diyabetik hastalar otonom nöropatisi olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Otonom nöropatisi olan grupta diyabet süresi diğer gruba göre belirgin olarak daha uzundu (p<0,001). Ayrıca otonom nöropatisi olan grupta kreatinin değeri diğer gruba göre daha yüksek saptandı(p<0,01). İki grup arasında ADMA düzeyleri arasında ise anlamlı fark saptanmadı.

Diyabetik komplikasyonların geneline bakıldığında komplikasyonlar üzerinde özellikle diyabet süresi ve kreatinin düzeyinin etkili olduğu görülmüştür.

Tablo 4.18. MVV ve MVY grubunda ilaç kullanımının karşılaştırılması

İlaç		MVY	MVV	Toplam	Sonuç
Statin	Yok	38	33	71	p>0.05
	Var	12	17	29	
	Toplam	50	50	100	
Metformin	Yok	35	39	74	p>0.05
	Var	15	11	26	
	Toplam	50	50	100	
ACE	Yok	19	19	38	p>0.05
	Var	31	31	62	
	Toplam	50	50	100	
ASA	Yok	38	21	59	p<0.001
	Var	12	29	41	
	Toplam	50	50	100	

MVV ve MVY grupları arasında ateroskleroz üzerinde etkili olabilecek ilaç kullanımı’da karşılaştırıldı (Tablo 18). MVV ve MVY gruplarında Statin, ACE, ASA, Metformin kullanım sıklığı karşılaştırıldı. İki grup arasında ASA kullanımı sıklığı açısından MVV grubunda daha yüksek olmak üzere belirgin fark bulundu ($p<0,001$). Diğer ilaçların kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

5.TARTIŞMA

Tip 2 diabetes mellitus (Tip2 DM) bütün dünyada morbidite ve mortalitenin major sebeplerinden biridir ve prevalansı son on yıldır dramatik bir şekilde artmaktadır (1). Tip 2 diyabetli hastalarda ise morbidite ve mortalitedeki artıştan sorumlu olan başlıca etken aterosklerozdur. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında tip 2 diyabetli hastalar 2-3 kat fazla makrovasküler hastalık riskine sahiptir (2). Koroner arter hastalığının gelişiminde diyabet önemli bir risk faktörüdür. Diyabete bağlı ölümlerin %75'inden diyabete bağlı koroner arter hastalığı (KAH) sorumludur(3).

Tüm dünyada gelecek birkaç on yıl içerisinde diyabet görülme sıklığındaki en büyük artışın gelişmekte olan ülkelerde olacağı öngörülmektedir (55). 2002 yılında yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji ve Prevalans (TURDEP) çalışmasında Türkiye'de henüz tanı konulmamış yeni diyabet prevalansı %2.3, bilinen diyabet sıklığı %4.9 ve bozulmuş glukoz toleransı sıklığı ise %6.7 olarak bildirilmiştir (56). Diyabete bağlı mikroanjiyopati ve makroanjiyopatinin neden olduğu geç komplikasyonlar sağlık ve ekonomi açısından ciddi yükler getirir. Klinik açıdan ortaya konmuş bir tip 2 diyabetin gelişimini önlemeye çalışırken sadece metabolik hastalığın insidansını azaltmak değil aynı zamanda mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları da en aza indirmek asıl amaç olmalıdır(57).

Endotelin mekanik veya fonksiyonel hasarı kan damarının fonksiyonunu bozabilir ve endotel hasarına neden olarak ateroskleroz gelişimini başlatabilir. Ateroskleroz riski taşıyan hastalarda sıklıkla endotel disfonksiyonu vardır. Endotel disfonksiyonu ise oksijenden türeyen serbest radikaller ve/veya endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) aktivitesinde ve/veya ekspresyonunda azalma sonucunda olmaktadır. Bir NOS inhibitörü olan ADMA ile artmış oksidatif stres ve endotel disfonksiyonu arasındaki ilişki birçok deneysel hayvan modeli ve hastalıkta çalışılmıştır. Yapılan pek çok çalışma, endotel disfonksiyonunda artmış ADMA konsantrasyonunun, plazmadaki reaktif oksijen türlerinin üretiminde artışla ilişkili olduğunu göstermiştir (58-59). Ayrıca koroner ve periferik damar hastalıklarındaki

endotel disfonksiyonunun artmış plazma ADMA konsantrasyonuna bağlı olduğu gösterilmiştir(60).

Artmış kardiyovasküler riski olan hastalarda ADMA düzeyinin arttığı çalışmalarla gösterilmiştir (61-62). Katarzyna K. ve arkadaşları ADMA'nın tip 2 diyabetlilerde makrovasküler aterosklerotik hastalığın klinik tanısı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (63). Ayrıca tip 2 diyabetlilerde artmış tHcy konsantrasyonunun artmış kardiyovasküler hastalık ile ilişkili olduğunda çalışmalarla gösterilmiştir(64-65). Bizim çalışmamızda ADMA düzeyi makrovasküler komplikasyonu olan tip 2 diyabetli hasta grubunda makrovasküler komplikasyonu olmayan tip 2 diyabetli hasta grubuna ve sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı. Bununla birlikte çalışmamızda tüm diyabetli hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ADMA düzeyi diyabetliler grubunda daha yüksek saptandı. Bu durum bize ADMA'nın tip 2 diyabetlilerde makrovasküler aterosklerotik hastalığın klinik tanısı ile ilişkili olduğunu düşündürdü. Ayrıca Katarzyna K. ve arkadaşları ADMA'nın tHcy, albuminüri, kreatinin ve GFR ile belirgin ilişki gösterdiği, tHcy'nin ise yaş, ADMA, kreatinin, GFR, LDL ve DTA ile ilişki gösterdiği sonucuna varmışlardır (63). Bizim çalışmamızda makrovasküler komplikasyonu olan grupta ADMA ile yaş arasında, ayrıca tüm hastalarda ADMA ile kreatinin arasında pozitif ilişki saptandı. ADMA ile homosistein arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı. Bununla birlikte makrovasküler komplikasyonu olan grupta ADMA'nın temel belirleyicilerinin düzeyleri ADMA'nın bağımlı değişken olarak alındığı multiple regresyon analizi ile değerlendirildi. ADMA'nın en temel belirleyicisinin homosistein olduğu ve bunu sırası ile albuminüri, HbA_{1c}, trigliserid ve Car. İnt. R.'nin izlediği bulundu. Tip 2 diyabetiklerde tHcy ile yaş, hsCRP, kreatinin, HbA_{1c}, Car. İnt. L. arasında pozitif, HDL ve CCr arasında negatif ilişki saptandı. ADMA'nın ateroskleroz ve ateroskleroza eğilim yaratan en önemli nedenlerden birisi olan diyabette artma eğiliminde olduğu ve ADMA'nın en temel belirleyicisinin homosistein olduğu görüldü. Bu durum ADMA'nın tip 2 diyabette makrovasküler hastalık olasılığının öngörüsünde kullanılabileceğini düşündürdü. Endotel disfonksiyonunun bir göstergesi olarak kabul edilen albuminürinin ve

aterosklerozun bir belirteci olan karotis arter intima media kalınlığının ADMA'nın temel belirleyicilerinden olması ADMA ile ateroskleroz arasındaki ilişkiyi güçlendiren bir bulgu olarak değerlendirildi..

ADMA (66) ile homosistein (67) düzeylerinin artmış karotis intima media kalınlığı ve ateroskleroz gelişimi ile ilişkisi önceki çalışmalarla gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda yukarıda bahsedildiği gibi ADMA düzeylerinin makrovasküler komplikasyonu olan grupta ve tüm diyabetliler grubunda kontrol grubuna göre belirgin olarak daha yüksek bulunması, ayrıca yine bu gruplarda karotis intima media kalınlığının kontrol grubuna göre daha yüksek bulunması her iki değişkeninde aterosklerotik süreçte paralel seyir gösterdiğini düşündürdü. Çalışmamızda tüm diyabetliler grubunda homosistein düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı. Ancak bu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. Tüm diyabetliler değerlendirildiğinde homosistein ile karotis intima media kalınlığı arasında pozitif korelasyonda mevcuttu. Bu bulgular doğrultusunda homosisteininde ADMA gibi aterosklerotik süreçte rol sahibi olduğu kanısına varıldı. ADMA'nın makrovasküler komplikasyonu olan grupta kontrol grubuna göre daha yüksek saptanması bize ADMA'nın ateroskleroz gelişimi ile ilişkisi olduğunu düşündürdü. Buna ek olarak ADMA'nın diyabetiklerde kontrol grubuna göre daha yüksek saptanması bize ADMA'nın ateroskleroza eğilim yaratan durumların en önemlilerinden birisi olan diyabette artma eğiliminde olduğunu gösterdi.

Yapılan çeşitli çalışmalarda inflamasyon belirteçlerinden birisi olan CRP düzeylerinin tip 2 diyabetlilerde kardiyovasküler olay riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (68-70). Ayrıca Katarzyna K. ve arkadaşları ADMA'nın tip 2 diyabetiklerde yeni bir kardiyovasküler risk belirteci olduğunu ve bilinen risk faktörlerinden bağımsız olarak CRP'nin kardiyovasküler hastalığa yönelik prediktif değerini belirgin olarak artırdığını göstermişlerdir (71). Bir başka çalışmada ise tip 2 diyabetiklerde ADMA ile makrovasküler hastalık ve subklinik inflamasyon arasında ilişki saptanmıştır(72). Bizim çalışmamızda inflamasyon belirteçleri olarak hsCRP, sedimentasyon ve

fibrinojen çalışıldı. Üç inflamasyon belirteçide makrovasküler komplikasyonu olan grupta kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Ayrıca tüm diyabetikler kontrol grubu ile karşılaştırıldı ve diyabetiklerde inflamasyon belirteçlerinin düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin olarak daha yüksek bulundu. Ancak korelasyon analizinde ADMA ile inflamasyon belirteçleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Mevcut veriler doğrultusunda ADMA'nın tip 2 diyabetiklerde makrovasküler hastalığın inflamasyon belirteçlerinden bağımsız bir göstergesi olabileceği sonucuna varıldı.

Homosistein düzeylerinin ateroskleroz ve inflamasyon markerları ile ilişkisini değerlendirmeye yönelik yapılan bir çalışmada hem homosistein hemde inflamasyon markerları'nın (CRP, sedimentasyon, fibrinojen, interlökin 6 ve TNF α) aterosklerotik damar hastalığı olan tip 2 diyabetlilerde, vasküler hastalığı olmayanlara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ancak bu çalışmada homosistein ile TNF α hariç diğer inflamasyon belirteçleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ayrıca bu çalışmada hem homosistein hemde inflamasyon belirteçlerinin düzeylerinin renal fonksiyonlar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (73). Bizim çalışmamızda makrovasküler komplikasyonu olan diyabetliler grubunda, inflamasyon belirteçleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Ancak makrovasküler komplikasyonu olan grupta makrovasküler komplikasyonu olmayan gruba göre her üç inflamasyon belirteçide daha yüksek bulunmakla birlikte, gruplar arasında inflamasyon belirteçleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Homosistein düzeyleri açısından ise makrovasküler komplikasyonu olan diyabetliler, makrovasküler komplikasyonu olmayan diyabetliler ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı. Homosistein düzeyleri ve inflamasyon belirteçleri arasında'da anlamlı ilişki saptanmadı. Bizim çalışmamızda'da CCr<70 ml/dk olan grupta homosistein, sedimentasyon ve fibrinojen değerleri CCr \geq 70 ml/dk olan gruba göre belirgin düzeyde daha yüksek saptandı. Homosistein düzeyleri açısından renal fonksiyonların anahtar bir rol oynadığı düşünüldü. Ayrıca çalışmamızda B₁₂ ve folat düzeyleri normal olan hastalar alınmış olmasına rağmen homosistein

ile B₁₂ ve folat düzeyleri arasında negatif ilişki saptandı. Bu durum subklinik düzeylerde bile olsa B₁₂ ve folat eksikliğinin homosisteini artırıcı bir etken olduğunu düşündürdü.

Çalışmamızda diyabetin mikrovasküler komplikasyonları ve bunların ADMA, homosistein ve inflamasyon belirteçleri ile ilişkisi'de incelendi. Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları olan retinopati, nöropati ve nefropati değerlendirildi.

Tip 2 diyabetin oftalmik komplikasyonları arasında en sık görüleni ve körlüğe yol açanı diyabetik retinopattir. Otuz yıl kadar önce diyabetlilerin kör olma olasılığının genel popülasyondan 20 kat kadar daha yüksek olduğu tahmin edilmekteydi (74). Retinopati prevalansı diyabetin süresi ve şiddeti ile artar. Wisconsin Diyabetik Retinopati Epidemiyolojik Çalışması'nda (WESDR) teşhisten on yıl sonra tip 2 diyabetlilerin %60'ında diyabetik retinopati görülmüştür (75). Ayrıca İngiltere Prospektif Diyabet Çalışması'nın (UKPDS) sonuçları tip 2 diyabette yoğun hiperglisemi tedavisinden yarar görüldüğü yönündedir. HbA_{1c} değerleri doğrultusunda sıkı kontrol yapıldığında diyabetik retinopati riskinin %21 azaldığı görülmüştür (76). Ayrıca Malecki TM. ve arkadaşları ADMA'nın tip 2 diyabetlilerde retinopati ile ilişkisi olduğunu göstermişlerdir (77). Biz çalışmamızda makrovasküler komplikasyonu olan grupta retinopati sıklığını, makrovasküler komplikasyonu olmayan gruba göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulduk. Ayrıca tüm diyabetliler retinopatisi olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Retinopatisi olan grupta diyabet süresi, kreatinin ve homosistein düzeyleri retinopatisi olmayan gruba göre daha yüksek saptandı. CCr değerleri retinopatisi olan grupta daha düşük saptanırken iki grup arasında inflamasyon belirteçleri ve ADMA düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamızda diyabetin bir diğer önemli mikrovasküler komplikasyonu olan diyabetik nefropati albuminüri ve CCr düzeyleri esas alınarak değerlendirildi. Artmış albumin ekskresyonu tip 2 diyabetlilerde kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörüdür. Ayrıca albuminüri erken

diyabetik nefropatinin bir belirtecidir (78-79). ADMA dimethylarginine dimethyl aminohydrolase (DDAH) tarafından metabolize edilir ve böbreklerden atılır (80). Albuminüri tip 2 diyabetlilerde artmış kardiyovasküler hastalık ile ilişkilidir (78). ADMA düzeylerinin albuminürisi ve makrovasküler hastalığı olanlarda arttığı gösterilmiştir. Ayrıca ADMA'nın renal hastalığın progresyonuna neden olduğu ve GFR ile negatif ilişki gösterdiği saptanmıştır(72).Biz çalışmamızda makrovasküler komplikasyonu olan grupta regresyon analizi ile albuminürinin ADMA'nın temel belirleyicilerinden olduğunu saptadık. Makrovasküler komplikasyonu olan grupta kreatinin değerleri makrovasküler komplikasyonu olmayan gruba ve kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptanırken iki grup arasında albuminüri ve CCr düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Tüm diyabetikler $CCr < 70$ ml/dk ve $CCr \geq 70$ ml/dk olanlar olarak iki gruba ayrılarak değerlendirildiğinde $CCr < 70$ ml/dk olan grupta diyabet süresi, kreatinin, sedimantasyon, fibrinojen ve homosistein düzeyleri belirgin olarak daha yüksek saptandı. İki grup arasında ADMA düzeyleri açısından ise anlamlı fark saptanmadı. Bununla birlikte çalışmamızda albuminüri ile diyabet süresi arasında anlamlı ilişki saptandı.

Diyabetin bir diğer önemli mikrovasküler komplikasyonu olan nöropati ile ilişkilendirilen en önemli etyolojik faktörler zayıf glisemik kontrol, diyabetin süresi, hipertansiyon, boy, yaş, sigara, hipoinsülinemi ve dislipidemidir (81). Biz çalışmamızda makrovasküler komplikasyonu olan grupta hem otonom, hemde periferik nöropati sıklığını makrovasküler komplikasyonu olmayan gruba göre belirgin olarak daha yüksek bulduk. Periferik nöropatisi olan hastalarda diyabet süresi ve kreatinin düzeyleri periferik nöropatisi olmayan hastalara göre belirgin olarak daha yüksek bulundu. Ancak iki grup arasında ADMA düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Benzer olarak otonom nöropatisi olan hastalarda diyabet süresi ve kreatinin düzeyleri otonom nöropatisi olmayan hastalara göre belirgin olarak daha yüksek bulundu. Ancak iki grup arasında ADMA düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

Mikrovasküler komplikasyonların tamamı göz önünde tutulduğunda, mikrovasküler komplikasyonların çoğunlukla makrovasküler komplikasyonlarla paralel seyrettiği ve mikrovasküler komplikasyonlar üzerinde en etkili faktörün diyabet süresi olduğu görüldü. Çalışmamızda makrovasküler hastalık ile ilişkisi ortaya konulan ADMA ile tip 2 diyabetin mikrovasküler komplikasyonları arasında ise ilişki saptanmadı. Bu durum bize ADMA'nın tip 2 diyabetin mikrovasküler komplikasyonları ile belirgin ilişkisi olmadığını düşündürdü.

Sonuç olarak bir NOS inhibitörü olan ADMA'nın tip2 diyabetlilerde makrovasküler hastalık gelişimi ve kardiyovasküler hastalık riski tespitinde önemli bir belirteç olduğu kabul görmektedir. Bizim çalışmamızda makrovasküler komplikasyonu olan grupta ADMA düzeyleri yüksek bulundu. Ancak ADMA ile inflamasyon belirteçleri arasında ilişki saptanmadı. Mevcut veriler doğrultusunda ADMA'nın tip 2 diyabetiklerde makrovasküler hastalığın önemli bir belirteci olduğu sonucuna varıldı. Bununla birlikte aterosklerozda pay sahibi olduğu belirlenen ADMA ve inflamasyonun farklı yollarla bu sürece katkıda bulunduğu sonucuna varıldı. Ancak ADMA'nın makrovasküler hastalık gelişiminin bir sonucumu yoksa aynı zamanda makrovasküler hastalık gelişimine neden olan bir etken mi olduğu konusu net değildir. Bu nedenle ADMA düzeyini düşürmeye yönelik tedavilerin makrovasküler hastalık gelişimini azaltıcı yöndeki etkilerinin aydınlatılmasına yönelik ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

6.SONUÇLAR

- 1) Makrovasküler komplikasyonu olan diyabetik hasta grubunda ADMA düzeyleri makrovasküler komplikasyonu olmayan diyabetik gruba ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.05$). Bu durum ADMA'nın makrovasküler komplikasyon gelişimi ile ilişkili olduğunu düşündürmüştür.
- 2) Tüm diyabetliler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ADMA düzeyleri diyabetlilerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.001$). ADMA'nın ateroskleroza eğilim yaratan en önemli sebeplerden birisi olan diyabette artma eğiliminde olduğu bulundu.
- 3) Makrovasküler komplikasyonu olan grupta inflamasyon belirteçleri olan sedimantasyon, hsCRP, fibrinojen düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı ($p<0.05$).
- 4) Tüm diyabetliler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında inflamasyon belirteçleri olan sedimantasyon, hsCRP, fibrinojen düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı ($p<0.01$). İnflamasyon belirteçlerinin makrovasküler komplikasyonların bir göstergesi olabileceği ve bununla birlikte ateroskleroza eğilim yaratan önemli sebeplerden birisi olan diyabette artma eğiliminde oldukları bulundu.
- 5) Gruplar arasında homosistein düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı.
- 6) Korelasyon analizlerinde ADMA ile inflamasyon belirteçleri ve homosistein arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Bu durum ADMA'nın makrovasküler komplikasyonlara homosistein ve inflamasyon belirteçlerinden bağımsız olarak sebep olan bir etken olabileceğini düşündürdü.
- 7) Makrovasküler komplikasyonu olan grupta ADMA'nın temel belirleyicilerinin düzeyleri ADMA'nın bağımlı değişken olarak alındığı multiple regresyon analizi ile değerlendirildi. ADMA'nın en temel belirleyicisinin homosistein olduğu ve bunu sırası ile albuminüri, HbA_{1c}, trigliserid ve Car. İnt. R'nin takip ettiği bulundu.

8) Gruplar arasında diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının sıklığı'nda karşılaştırıldı ve makrovasküler komplikasyonu olan grupta retinopati ve nöropati sıklığının makrovasküler komplikasyonu olmayan gruba göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulundu. Bu durum diyabette makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyon oluşumunun paralel seyrettiğini düşündürdü.

9) Mikrovasküler komplikasyonlar ile ADMA arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Bu durum makrovasküler komplikasyonlar ile ilişkili olduğu gösterilen ADMA'nın tip 2 diyabetin mikrovasküler komplikasyonları ile belirgin ilişki göstermediğini düşündürdü.

KAYNAKLAR

1. Kitt FP, Gerald IS. Etiology of insulin resistance. *Am J Med* 2006 ;119:10-16.
2. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 1979;241:2035-2038.
3. Scognamiglio R, Negut C, Ramondo A, Tiengo A, Avogaro A. Detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:65-71.
4. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T. Endothelial dysfunction, oxidative stress and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001;104:2673–2678.
5. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higaro ST, Nishimura DR, Holmes Jr DR, Lerman A. Long term follow up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000;101:948-954.
6. Kielstein JT, Böger RH, Bode Boger SM, Frolich JC, Haller H, Ritz E, Fliser D. Marked increase of asymmetric dimethylarginine in patients with incipient primary chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:170-176.
7. Yao JH, Lee SC. Elevated levels of plasma homocysteine and asymmetric dimethyl arginine in elderly patients with stroke. *Atherosclerosis* 2001;158:425-430.
8. Rosenbloom AL, Joe JR, Young RS, Winter WE. The emerging epidemic of type 2 diabetes mellitus in youth. *Diabetes Care* 1999;22:345-54.
9. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2008;31:55-60.

10. Alberti KGMM, Zimmet PZ, for the WHO consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Med* 1998;15:539-53.
11. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329:977-86
12. The United Kingdom Prospective Diabetes Study Research Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998;352:837-53
13. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetes Retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age of diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol* 1984;102:527-32.
14. Ritz E, Rychlik I. *Nephropathy in type 2 diabetes.* Oxford Press: Oxford, 1999.
15. Gaede P, Vedel P, Parving HH et al. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria; The Steno type 2 Randomized Study. *Lancet* 1999;353:617-22
16. Özata M, Yöner A. Diyabetes mellitus tanısı, sınıflaması, klinik özellikler. İç:Özata M, Yöner A. Editör. *Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet.* İstanbul: Medikal Yayıncılık;2006.s.275-283.
17. Guideline 8: Pharmacological Therapy: Diabetic Kidney Disease. *Am J of Kidney Diseases.* 2004;43(5) Suppl 1:142-158.
18. Pugh JA, Medina RA, Cornell JC et al. NIDDM is the major cause of diabetic endstage renal disease. More evidence from a tri-ethnic community. *Diabetes* 1995;44(12):1375-80.

19. Lippert J, Ritz E, Schawarzberg A, Schneider P. The rising tide of end-stage renal failure from diabetic nephropathy type 2-an epidemiological analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 1995;10(4):462-7.
20. Mogensen CE. The kidney in diabetes: how to control renal and related cardiovascular complications. *Am J Kidney Dis* 2001;37:2-6.
21. Wang SL, Head J, Stevens L et al. Excess mortality and its relation to hypertension and proteinuria in diabetic patients. The WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1996;19:305-12.
22. Ravid M, Lang R, Rachmani R et al. Long-term renoprotective effect of ACE inhibition in NIDDM: a 7-year follow-up study. *Arch Intern Med* 1996;156:286-9.
23. Ravid M, Brosh D, Levi Z et al. Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;128:982-8.
24. Mogensen CE. Intervention strategies for microalbuminuria: The role of angiotensin 2 antagonists, including dual blockade with ACE 1 and a receptor blocker. *J R AAS* 2000;1:63.
25. Mann JFE, Gerstein HC, Pogue J et al. For the HOPE investigators. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001;134:629-36.
26. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. For the Reduction of end points in NIDDM with the Angiotensin 2 Antagonist Losartan (RENAAL) Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients wiith type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;395:861-9.
27. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Irbesartan type 2 Diabetic Nephropathy Trial (IDNT). *N Engl J Med* 2001;345:851-60

28. Chan AW, MacFarlane IA, Bowsher DR et al. Chronic pains in patients with diabetes mellitus: comparison with non-diabetic population . *Pain Clin* 1990;3:147-59.
29. Sima AAF, Thomas PK, Ishii D, Vinik A. Diabetic neuropathies. *Diabetologia* 1997;40:74-77.
30. Shaw JE, Zimmet PZ. The epidemiology of diabetic neuropathy. *Diabetes Rev* 1999;7: 245-52.
31. American Diabetes Association. Consensus statement: role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1993;16(suppl 2):72-8.
32. Aronson D, Rayfield EJ, Chesebro JH. Mechanisms determining course and outcome of diabetic patients who have had acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1997;126:296-306.
33. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham Study. *Diabetes Care* 1979;2:120-6.
34. Winngard DL, Barrett-Connor E. Heart disease and diabetes. In: Group NDD, editor. *Diabetes in America* . 2nd edn. Washington, DC; Government Printing Office, 1995:429-48.
35. Miettinen H, Lehto S, Salomaa VV. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. *Diabetes Care* 1998;21:69-75.
36. Herliz J, Karlson BW, Edvardsson N et al. Prognosis in diabetics with chest pain or other symptoms suggestive of acute myocardial infarction. *Cardiology* 1992;80:237-45.
37. Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes: 10-11 February 1998, Miami, Florida. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 1998;21:1551-9.

38. Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J et al. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study(4S). *Diabetes Care* 1997;20:614-20.
39. Vigilance JE, Reid HL, Richards-George P. Peripheral occlusive arterial disease in diabetic clinic attendees. *West Ind Med J* 1999;48:143-6.
40. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N et al. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes Care* 2001;24:1433-7.
41. Calle-Pascual AL, Duran A, Diaz A et al. Comparison of peripheral arterial reconstruction in diabetic and nondiabetic patients: a prospective clinic-based study. *Diabetes Res Clin Pract* 2001;53(Suppl):129-36.
42. Currie CJ, Morgan CL, Peters JR. The epidemiology and cost of inpatient care for peripheral vascular disease, infection, neuropathy and ulceration in diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:42-8.
43. Hughson WG, Mann JI, Tibbs DJ et al. Intermittent claudication: factors determining outcome. *Br Med J* 1978;1:1377-9.
44. Bild DE, Selby JV, Sincock P et al. Lower extremity amputation in people with diabetes. *Diabetes Care* 1989;12:24-31.
45. Johnstone MT, Creager SJ, Scales KM, Cusco JA, Lee BK and Creager MA. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 1993;88:2510-2516.
46. Vallance P, Chan NN. Endothelial function and nitric oxide: Clinical relevance. *Heart* 2001;85:342-350.
47. Dundane P, Chaudhuri A, Aljada A. Endothelial dysfunction and hypertension in diabetes mellitus. *Med Clin North Am* 2004;88:911-931.

48. Sydow K, Harnig B, Arakawa N, Bode-Boger SM, Tsikas D, Munzel T, Boger RH. Endothelial dysfunction in patients with peripheral arterial disease and chronic hyperhomocysteinemia; potential role of ADMA . *Vasc Med* 2004;9:93-101.
49. Stühlinger MC, Abbasi F, Chu JW et al. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA* 2002;287:1420-1426.
50. Asagami T, Abbasi F, Stuelinger M, Lamendola C, Mc Laughlin T, Cooke JP, Reaven GM, Tsao PS. Metformin treatment lowers asymmetric dimethylarginine concentrations in patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2002;51:843-846
51. Szmítko PE, Wang CH, Weisel RD, et al. Biomarkers of vascular disease linking inflammation to endothelial activation. *Circulation* 2003;108:2041-8.
52. Inoue N. Vascular C-reactive protein in the pathogenesis of coronary artery disease: role of vascular inflammation and oxidative stress. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2006;6:227-31.
53. Eriksen G, Liestol K, Bjørnholt JV, Stormorken H, Thaulow E, Eriksen J. Erythrocyte sedimentation rate: a possible marker of atherosclerosis and a strong predictor of coronary heart disease mortality. *European Heart Journal* 2000;21:1614-20.
54. Klein RI, Hunter S, Jenkins AJ, Zheng D, Semler AJ, Clore J, Garvey WT & The DCCT /EDIC Study Group. Fibrinogen is a marker for nephropathy and peripheral vascular disease in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1439-48.
55. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998;21:1414-31.

56. Satman I, Yılmaz T, Sengül A, Salman S, Uygur S, Bastar I, Tütüncü Y, Sargın M, Dinççağ N, Karşıdağ K, Kalaça S, Özcan C, King H, The Turdep Group. Population based study of diabetes and risk characteristic in Turkey. *Diabetes Care* 2002;25:1551-56.
57. American Diabetes Association and National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases. The prevention or delay of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:742-9.
58. Böger RH, Sydow K, Borlak J, et al. LDL cholesterol upregulates synthesis of asymmetrical dimethylarginine in human endothelial cells: involvement of S-adenosylmethionine-dependent methyltransferases. *Circ Res* 2000;87:99-105.
59. Lin KY, Ito A, Asagami T, et al. Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus: role of asymmetric dimethylarginine and dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation* 2002;106:987-992.
60. Takiuchi S, Fujii H, Kamide K, Horio T, Nakatani S, Hiuge A, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine and coronary and peripheral endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2004;17:802-808.
61. Böger RH, Bode-Böger SM, Szuba A, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998;98:1842-7.
62. Hörl WH. Atherosclerosis and uremia: significance of non-traditional risk factors. *Wien Klin Wochenschr* 2003;115:220-34.
63. Kryzanowska K, Mittermayer F, Krugluger W, Schnack C, Hofer M, Wolzt M, Scherthaner G. Asymmetric dimethylarginine is associated with macrovascular disease and total homocysteine in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2006;189:236-40.
64. Clarke R, Daly L, Robinson K, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991;324:1149-55.

65. Perry IJ, Refsum H, Morris RW, et al. Prospective study of total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. *Lancet* 1995;346:1395-8.
66. Nanayakkara PW, Teerlink T, Stehouwer CD, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) concentration is independently associated with carotid intima-media thickness and plasma soluble vascular cell adhesion molecule-1 (SVCAM-1) concentration in patients with mild-to-moderate renal failure. *Kidney Int* 2005;68:2230-6.
67. McQuillan BM, Beilby JP, Nidorf M, Thompson PL, Hung J. Hyperhomocysteinemia but not the C677T mutation of methylenetetrahydrofolate reductase is an independent risk determinant of carotid wall thickening The Perth Carotid Ultrasound Disease Assessment Study (CUDAS). *Circulation* 1999;99:2383-8.
68. Schulze MB, Rimm EB, Li T, Rifai N, Stampfer MJ, Hu FB. C-reactive protein and incident cardiovascular events among men with diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:889-894.
69. Linnemann B, Woigt W, Nobel W, Janka HU. C-reactive protein is a strong independent predictor of death in type 2 diabetes: association with multiple facets of the metabolic syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114:127-134.
70. Soinio M, Marniemi J, Laakso M, Lehto S, Ronnema T. High-sensitivity C-reactive protein and coronary heart disease mortality in patients with type 2 diabetes: a 7-year follow-up study. *Diabetes Care* 2006;29:329-333.
71. Krzyzanowska K, Mittermayer F, Wolzt M, Scherthaner G. Asymmetric dimethylarginine predicts cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1834-39.
72. Krzyzanowska K, Mittermayer F, Shnawa N, Hofer M, Schnabler J, Etmüller Y, Kapiotist S, Wolzt M, Scherthaner G. Asymmetrical dimethylarginine is

related to renal function, chronic inflammation and macroangiopathy in patients with type 2 diabetes and albuminuria. *Diabet Med.* 2007;24:81-6.

73. Akalin A, Alatas O, Colak O. Relation of plasma homocysteine levels to atherosclerotic vascular disease and inflammation markers in type 2 diabetic patients. *EJE* 2008;158:47-52.
74. Kahn HA, Hiller R. Blindness caused by diabetic retinopathy. *Am J Ophtalmol* 1974;78:58-67.
75. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy. XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophtalmol* 1994;112:1217-28.
76. Group UKPDS. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998;352:837-53.
77. Malecki TM, Undas A, Cyganek K, Mirkiewicz-Sieradzka B, Wolkow P, Osmenda G, Walus-Miarka M, Guzik TJ, Sieradzki J. Plasma asymmetric dimethylarginine is associated with retinopathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:2899-2901.
78. Stehouwer CD, Gall MA, Twisk JW, Knudsen E, Emeis JJ, Parving HH. Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes: progressive, interrelated and independently associated with risk of death. *Diabetes* 2002;51:1157-1165.
79. Mogensen CE. Microalbuminuria, blood pressure and diabetic renal disease: Origin and development of ideas. *Diabetologia* 1999;42:263-285.
80. Leiper JM, Vallance P. The synthesis and metabolism of asymmetric dimethyl arginine (ADMA). *Eur J Clin Pharmacol* 2006;62:33-38.
81. Shaw JE, Zimmet PZ. The epidemiology of diabetic neuropathy. *Diabetes Rev* 1999;7:245-52.

