



T.C.

**AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PREDİYABETİK, DİYABETİK HASTALARDA
HbA_{1c} DÜZEYİ İLE KAROTİS İNTİMA MEDIA
KALINLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. MURAT AY

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

DOÇ. DR. ALPER SARI

2024-AFYONKARAHİSAR



**T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PREDİYABETİK, DİYABETİK HASTALARDA
HbA_{1c} DÜZEYİ İLE KAROTİS İNTİMA MEDİA
KALINLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. MURAT AY

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

DOÇ. DR. ALPER SARI

2024-AFYONKARAHİSAR

BİLİMSEL UYGUNLUK SAYFASI

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Tezi Hazırlayanın

Adı Soyadı : Murat Ay

İmza :

Danışmanın

Ünvanı Adı Soyadı : Doç. Dr. Alper Sarı

İmza :

KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tez Başlığı: PREDİYABETİK, DİYABETİK HASTALARDA HbA_{1c} DÜZEYİ İLE
KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Tezi Hazırlayan: Arş. Grv. Dr. Murat AY

Tez Savunma Tarihi: 02.04.2024

Tez Kabul Tarihi: 02.04.2024

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Alper Sarı

İş bu çalışma jürimiz tarafından İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI 'nda TIPTA
UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Prof. Dr. Meltem BAYKARA

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları A.D.

ÜYE

Doç. Dr. Alper Sarı

Afyonkarahisar

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları A.D.

ÜYE

Doç. Dr. Sinan KAZAN

Afyonkarahisar

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları A.D.

ONAY

DEKAN

Prof. Dr. Necip BECİT

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca emek, bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen; tezimin belirlenmesi, planlanması ve yürütülmesinin her aşamasında bana destek olan değerli hocam, Doç. Dr. Alper SARI'ya,

Çalışmalarım sırasında yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, istatistik bilimi başta olmak üzere tüm ihtiyaç ve sorularıma zamansız ve koşulsuz destekle en büyük zenginlikleri olan zaman ve bilgilerini karşılıksız ve sorgusuz çalışmalarına yol göstermek için veren değerli hocam Doç. Dr. Sinan KAZAN ve Dr. Öğr. Üyesi Bilal Atilla BEZEN'e,

Asistanlık eğitim ve çalışma hayatım süresince usta – çırak ilişkisi dahilinde yetişmemde büyük emekleri olan başta değerli hocam Prof. Dr. Meltem BAYKARA olmak üzere tüm hocalarıma ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, başta başından beri yol arkadaşlarım olan eş kıdem asistan arkadaşlarım ve tüm asistan arkadaşlarım, poliklinik, yoğun bakım ve servis hemşire ve personeline,

Bu günlere gelmemde emeklerin en büyüğünün sahibi olan, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen, bir kıvılcım iken gür alevlere doğru dönüşebilme yolumda hep destek ve vesile olan canım annem Fatma Selda AY'a ve canım babam Fikret AY'a,

Bu yorucu ve yoğun süreç içerisinde bana her zaman yol gösteren, beni çalışmalarım sırasında her daim teşvik eden, desteğini ve sevgisini daima hissettiren yol arkadaşım, canım eşim, kabul olmuş en güzel hayalim Merve AY'a,

Sevgilerin en özelini bize yaşama fırsatını tattıran, gözümün nuru, en büyük motivasyon kaynağım, canım kızım Ayşin Mihre AY'a,

Sonsuz sevgi, saygı , minnet ve teşekkürlerimle...

Dr. Murat AY

Afyonkarahisar, Nisan 2024

PREDİYABETİK, DİYABETİK HASTALARDA HbA_{1c} DÜZEYİ İLE KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Arş. Grv. Dr. Murat AY

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi

Nisan 2024

Danışman: Doç. Dr. Alper SARI

ÖZET

Yüksek kilolu durum ve obezite kardiyovasküler olaylar açısından bağımsız bir risk faktörüdür. Adolesan çağda obezite gelişimi Prediyabet ve Diabetes Mellitus (DM), Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı, dislipidemi, Polikistik Over Sendromu (PCOS), Obstruktif Uyku Apne Sendromu (OSAS) ve mental hastalık gelişimi ile ilişkilidir. DM ilişkili en sık görülen metabolik yan etkiler hipertansiyon (HT), dislipidemi, inflamasyon, hiperkoagülasyon ve endotelial hücre disfonksiyonudur. Tip 2 DM kronik hiperglisemi ile seyreden kronik ve progresif bir metabolik hastalıktır. DM'li hastalarda aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar DM olmayan hastalara göre 2 kat daha fazla görülür. Biz bu çalışmada Diyabetik ve Prediyabetik hastalarda ortalama HbA_{1c} düzeyi ile ultrasonografi ile değerlendirilen bilateral Karotis İntima Media (KİM) kalınlığı ile aterosklerozis ve kardiyovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi; hiperglisemik durumda aterosklerozisin non-invaziv değerlendirilmesinin komplikasyonları ön görmedeki katkısını değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamızda 03.10.22 – 29.12.23 tarihleri arasında 18 – 90 yaş arası Diyabetik ve Prediyabetik hastalara, ek olarak herhangi bir kronik hastalık tanısı bulunmayan Sağlıklı Kontrol Grubu'na, B-modu ultrasonografi ile bilateral KİM kalınlıkları değerlendirilmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, Beden Kitle İndeksi (BKİ), bel çevresi, HT, Koroner Arter Hastalığı (KAH), Kalp Yetmezliği (KY), Kronik Böbrek Hastalığı (KBH), Serebrovasküler Hastalık (SVH) gibi ek kronik hastalıkları ve laboratuvar parametreleri incelendi.

Çalışmaya 18–90 yaş arasında bulunan 48 DM tanılı ve 41 Prediyabet tanılı olmak üzere 89 hasta ve 40 Sağlıklı Kontrol Grubu dahil edildi. Hasta grubundaki

katılımcıların yaş ortalaması $59,43 \pm 16,3$ idi. Hasta grubundaki tüm katılımcıların 36'sı (%40,4) kadın, 53'ü (%59,6) erkekti. BKİ'leri $27,77 \pm 5,3$ kg/m², bel çevreleri $98,21 \pm 7,3$ idi. 38 (%42,7) hastanın sigara kullanım öyküsü yokken 51 (%57,3) hastanın sigara kullanım öyküsü mevcuttu, ortalama sigara maruziyeti ise $19,53 \pm 20,9$ paket/yıl idi. HT tanısı 52 (%58,4) hastada varken 37 (%41,6) HT tanısı yoktu. Elli bir (%57,3) hastanın KAH tanısı varken, 38 (%42,7) hastanın KAH tanısı yoktu. KBH tanısı 21 (%23,6) hastada varken 68 (%76,4) hastada yoktu. SVH tanısı 7 (%7,9) varken 82 (%92,1) hastada yoktu. KY tanısı 48 (%53,9) hastada varken 41 (%46,1) hastada yoktu.

DM hasta grubunda ortalama Sağ KİM ve Sol KİM kalınlıkları , Açlık Plazma Glukozu (APG) ve HbA_{1c} değerleri, proteinüri ve albüminüri düzeyleri ve trigliserit değeri Prediyabetik hasta grubuna göre; ek olarak, DM ve Prediyabet tanılı hasta grubunda Sağ KİM ve Sol KİM kalınlıkları Sağlıklı Kontrol Grubu'na göre istatistiksel açıdan daha anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur. Prediyabetik hastalarda ortalama HbA_{1c} düzeyi ile Sağ ve Sol KİM kalınlıkları arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur.

Metabolik sendrom ve obezitenin modern dünyanın en önemli sağlık sorunlarından biri haline gelmesi nedeniyle hiperglisemik durumun Tip 2 DM'ye progresyon göstermeden yaşam tarzı değişikliği ve önerilen takip ve tedavi modaliteleri ile komplikasyonlar ve mortalitede önemli ölçüde azalma sağlayacağını düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Diabetes Mellitus, Prediyabet, ortalama HbA_{1c}, Karotis İntima Media Kalınlığı

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN HbA_{1c} LEVEL AND CAROTID INTIMA MEDIA THICKNESS IN PREDIABETIC AND DIABETIC PATIENTS

Research Assistant Doctor Murat AY

Afyonkarahisar University of Health Sciences Faculty of Medicine Department of Internal Medicine Thesis

April 2024

Supervisor: Associate Professor Alper SARI

ABSTRACT

Overweight status and obesity are independent risk factors for cardiovascular events. The development of obesity in adolescence is associated with the development of Prediabetes and Diabetes Mellitus (DM), Non-alcoholic Fatty Liver Disease, dyslipidemia, Polycystic Ovary Syndrome, Obstructive Sleep Apnea Syndrome and mental illness. The most common metabolic side effects associated with DM are hypertension, dyslipidemia, inflammation, hypercoagulation and endothelial cell dysfunction. Type 2 DM is a chronic and progressive metabolic disease characterized by chronic hyperglycemia. Atherosclerotic cardiovascular diseases are twice as common in patients with DM as in patients without DM. In this study, we aimed to evaluate the relationship between the average HbA_{1c} level and bilateral carotid intima media thickness evaluated by ultrasonography and atherosclerosis and cardiovascular complications in Diabetic and Prediabetic patients; We aimed to evaluate the contribution of non-invasive evaluation of atherosclerosis in hyperglycemic condition in predicting complications.

In our study, between 03.10.22 and 29.12.23, bilateral carotid intima media thicknesses were evaluated with B-mode ultrasonography in Diabetic and Prediabetic patients between the ages of 18 and 90, as well as in the Healthy Control Group without any additional chronic disease diagnosis. Additional chronic diseases and laboratory parameters of the patients, such as age, gender, height, weight, body mass index, waist circumference, hypertension, Coronary Artery Disease, Heart Failure, Chronic Kidney Disease, Cerebrovascular Disease, were examined.

89 patients, 48 diagnosed with DM and 41 diagnosed with Prediabetes, aged between 18 and 90 years, and 40 Healthy Control Groups were included in the study. The average

age of the participants in the patient group was 59.43 ± 16.3 . Of all the participants in the patient group, 36 (40.4%) were women and 53 (59.6%) were men. Their body mass index was 27.77 ± 5.3 kg/m² and their waist circumference was 98.21 ± 7.3 . While 38 (42.7%) patients had no smoking history, 51 (57.3%) patients had a smoking history, and the average cigarette exposure was 19.53 ± 20.9 pack/year. There was a diagnosis of HT in 52 (58.4%) patients, but there was no diagnosis of hypertension in 37 (41.6%). While 51 (57.3%) patients had a diagnosis of Coronary Artery Disease, 38 (42.7%) patients did not have a Coronary Artery Disease diagnosis. The diagnosis of Chronic Kidney Disease was present in 21 (23.6%) patients but not in 68 (76.4%) patients. The diagnosis of Cerebrovascular Disease was present in 7 (7.9%) patients but not in 82 (92.1%) patients. Heart Failure was diagnosed in 48 (53.9%) patients, but not in 41 (46.1%) patients.

In the DM patient group, the average right and left carotid intima media thicknesses, fasting plasma glucose and HbA_{1c} values, proteinuria and albuminuria levels and triglyceride values are compared to the Prediabetic patient group; In addition, in the patient group diagnosed with DM and Prediabetes, the thickness of the right carotid intima media thickness and left carotid intima media thickness were found to be statistically more significantly higher than in the Healthy Control Group. A significant correlation was found between the average HbA_{1c} level and right and left carotid intima media thicknesses in Prediabetic patients.

Since metabolic syndrome and obesity have become one of the most important health problems of the modern world, we think that hyperglycemic status will significantly reduce complications and mortality with lifestyle changes and recommended follow-up and treatment modalities without progression to Type 2 DM.

Keywords: Diabetes Mellitus, Prediabetes, average HbA_{1c}, Carotid Intima Media Thickness

İÇİNDEKİLER

BİLİMSEL UYGUNLUK SAYFASI.....	II
KABUL VE ONAY SAYFASI.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VII
İÇİNDEKİLER	VIII
KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ	XI
TABLolar DİZİNİ	XV
FİGÜRLER DİZİNİ.....	XVI
1.GİRİŞ VE AMAÇ	17
2.GENEL BİLGİLER.....	19
2.1.OBEZİTE VE METABOLİK SENDROM.....	19
2.1.1.Tanım.....	19
2.1.2.Epidemiyoloji.....	20
2.1.3.Enerji Balansı Fizyolojik Regülasyonu.....	20
2.1.4.Metabolik Sendrom.....	22
2.1.5.Obezite Nedenleri.....	29
2.1.6.Obezite Metabolik ve Metabolik Dışı Komplikasyonları.....	30
2.2.TİP II DİABETES MELLİTUS	
2.2.1.Tanım.....	32
2.2.2.Diyabet Sınıflaması.....	32
2.2.3.Epidemiyoloji.....	36
2.2.4.Tanı ve İzlem.....	36
2.2.5.Glukoz ve İnsülin Hemostazisi Patofizyolojisi.....	39
2.2.6.Genetik.....	41
2.2.7.Diyabet ve Metabolik Durum.....	42
2.2.8.Diyabet Komplikasyonları.....	43

2.3.ATEROSKLEROZİS	
2.3.1.Aterosklerozis Vasküler Biyolojisi.....	48
2.3.1.1.Normal Arteriyel Yapı.....	48
2.3.1.2.Aterosklerotik Arteriyel Yapı.....	49
2.3.2.Aterosklerozis Risk Faktörleri.....	51
2.3.3.Aterosklerozis Komplikasyonları.....	52
2.3.4.Aterosklerozisin Diabetes Mellitus ve Metabolik Sendrom ile İlişkisi.....	53
2.4.ENDOTELYAL DİSFONKSİYON	
2.4.1.Normal Endotel Fonksiyonu.....	54
2.4.2.Endotelyal Disfonksiyon Nedenleri ve İlişkili Durumlar.....	55
2.4.3.Endotelyal Disfonksiyon Değerlendirme ve Görüntüleme Metodları.....	59
2.4.4.Karotis Intima Media Kalınlığı Ölçümü.....	60
3.GEREÇ VE YÖNTEM	62
4.BULGULAR.....	65
5.TARTIŞMA.....	76
6.SONUÇ	85
7.KAYNAKLAR.....	86

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

ACR:	Albumin/Kreatinin Oranı
ACTH:	Adrenokortikotropin Hormon
ADA:	Amerikan Diyabet Cemiyeti
ADMA:	Asimetrik Dimetilarjinin
AF:	Atriyal Fibrilasyon
AGEs:	İleri Glikozilasyon Son Ürünleri
AGRP:	Agoutirelated peptid
ALT:	Alanin Aminotransferaz
AMP:	Adenozin Monofosfat
AMP-kinaz:	5' Adenozin Monofosfat Kinaz
APG:	Açlık Plazma Glukozu
apo B:	Apolipoprotein B
apoC-III:	ApolipoproteinC – III
AST:	Aspartat Aminotransferaz
ATP:	Adenozin Trifosfat
BKİ:	Beden Kitle İndeksi
B–MOD:	Parlak Mod
CD:	Crohn Hastalığı
cGMP:	Siklik Guanozin Monofosfat
CKD–EPI:	Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi İş Birliği
Cl:	Klor
CMV:	Sitomegalovirus
CRP:	C-Reaktif Protein
DCCT:	Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
DM:	Diabetes Mellitus
EBCT:	Electron Beam Bilgisayarlı Tomografi
EDHF:	Endotelyumdan Salınan Hiperpolarize Edici Faktör
EDIC:	Diyabet Araştırmaları ve Komplikasyonları Epidemiyolojisi
EGF:	Epidermal Büyüme Faktörü

eNOS: Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
FSH: Foliküler Stimule Edici Hormon
GABA: γ -Aminobütirik Asit
GBD: Global Burden of Disease
GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus
GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GIP: Gastrik İnhibitör Polipeptid
GLP-1: Glucagon-like Peptide 1
GNAS1: Guanin Nükleotid Bağlayıcı Protein , Alfa Stimüle Edici Polipeptid 1
H⁺: Hidrojen
HbA_{1c}: Glikozillenmiş Hemoglobin A_{1c}
HB-EGF: Heparin Bağlayıcı Endotelyal Büyüme Faktörü Benzeri Büyüme Faktörü
[HCO₃⁻]: Bikarbonat
HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HLA: İnsan Lökosit Antijeni
HNF: Hepatosit Nükleer Transkripsiyon Faktörü
HsCRP: Yüksek Sensitif C-Reaktif Protein
HT: Hipertansiyon
IBD: İnflamatuvar Barsak Hastalığı
IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü – 1
IL-6: İnterlökin-6
IVUS: İntravasküler Ultrasonografi
K⁺: Potasyum
KAH: Koroner Arter Hastalığı
KBH: Kronik Böbrek Hastalığı
KDIGO: Renal Hastalıklar Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Vakfı
KİM: Karotis İntima Media
Kir: İçeride Doğrultulmuş Potasyum Kanalları
LAMs: Lökosit Adezyon Molekülleri
LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LH: Lüteinizan Hormon
Lp(a): Lipoprotein Partikül

MASH: Metabolik Disfonksiyon İlişkili Steatohepatit
MASLD: Metabolik Disfonksiyon İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı
MC4R: Melanokortin 4 Reseptör
MDMs: Monosit Derivesi Makrofajlar
MHz: Megahertz
MI: Myokardial Infarktüs
MODY: Maturity- Onset Diabetes of The Young
MR: Manyetik Rezonans
MSH: Melanosit Stimüle Edici Hormon
Na⁺: Sodyum
NADPH: Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
NCEP: ATPIII: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı ve Yetişkin Tedavi Paneli III
NGSP: Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı
NPY: Nöropeptid Y
NO: Nitrik Oksit
OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi
OSAS: Obstruktif Uyku Apne Sendromu
PAH: Periferik Arter Hastalığı
PAI-1: Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1
PCOS: Polikistik Over Sendromu
PCSK9: Proprotein Konvertaz Subtilisin/kexin Tip 9
PDGF: Platelet Kökenli Büyüme Faktörü
PDX-1: Pankreatik ve Duodenal Homeobox 1
POMC: Pro-opiomelanokortin
PPAR-γ: Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör – γ
PYY: Peptid YY
ROS: Reaktif Oksijen Ürünleri
SDRY: Son Dönem Renal Yetmezlik
SGLT2: Sodyum Glukoz Ko – transporter – 2
SPSS: Sosyal Bilimler İstatiksel Paketi
SVH: Serebrovasküler Hastalık
TGF: Doku Büyüme Faktörü
TNF-α: Tümör Nekrozis Faktör –α

UC: Ülseratif Kolit

US: Ultrasonografi

Vb: ve benzeri

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

VLDL: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

vWF: Von Willenbrand Faktör

WBC: Beyaz Kan Hücreleri



TABLolar DİZİNİ

Tablo - 1.Yetişkinlerde BKİ'ye Göre Değerlendirme	19
Tablo - 2. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı ve Yetişkin Tedavi Paneli III (NCEP : ATPIII) 2001 Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri.....	22
Tablo - 3. Diabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflaması.....	34
Tablo - 4. Glukoz Hemostazisi Spektrumu ve Diabetes Mellitus Tanısı	35
Tablo - 5. Gebelik Durumu Olmayan Bireylerde Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri.....	37
Tablo - 6. Gebelik Durumu Olmayan Bireylerde Prediyabet Tanı Kriterleri	37
Tablo - 7. Erişkinlerde Tip 2 DM Tarama Kriterleri.....	38
Tablo - 8. Hastaların Labaratuvan Analizi Verileri.....	65
Tablo - 9. Grup-I ve II'de Demografik Verilerin Karşılaştırılması.....	67
Tablo -10. Grup-I ve II'de Kronik Hastalıkların Varlığı	67
Tablo - 11. Grup-I ve II'de Medikal �zelliklerin Karşılaştırılması.....	68
Tablo -12. Grupların Sağ K�M Açısından İkili Karşılaştırma Sonuçları.....	73
Tablo -13. Grupların Sol K�M Açısından İkili Karşılaştırma Sonuçları.....	73

FIGÜRLER DİZİNİ

Figür – 1. Grup - I ve II'nin Cinsiyete Göre Dağılımı.....	66
Figür – 2. Grup - I ve II'de Sağ KİM Kalınlığı.....	69
Figür – 3. Grup - I ve II'de Sol KİM Kalınlığı.....	70
Figür – 4. Grup - I ve II ile Sağ KİM Kalınlığı Arasındaki İlişki.....	70
Figür – 5. Grup - I ve II ile Sol KİM Kalınlığı Arasındaki İlişki.....	71
Figür – 6. Grup - I, II ve III'te Sağ KİM Kalınlık Ölçümlerinin Karşılaştırması.....	72
Figür – 7. Grup - I, II ve III'te Sol KİM Kalınlık Ölçümlerinin Karşılaştırması.....	72
Figür – 8. Grup - I'de HbA _{1c} Ortalaması (%) ile Sağ KİM Korelasyonu.....	74
Figür – 9. Grup - I'de HbA _{1c} Ortalaması (%) ile Sol KİM Korelasyonu.....	74
Figür – 10. Grup - II'de HbA _{1c} Ortalaması (%) ile Sağ KİM Korelasyonu.....	75
Figür – 11. Grup - II'de HbA _{1c} Ortalaması (%) ile Sol KİM Korelasyonu.....	75

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya popülasyonunun yarısından fazlasının 2035 yılında fazla kilolu veya obezite kategorisinde olacağı tahmin edilmektedir (1). Yüksek kilolu durum ve obezite kardiyovasküler olaylar açısından bağımsız bir risk faktörüdür (1). Adolesan çağda obezite gelişimi Prediyabet ve Diabetes Mellitus (DM), Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı, dislipidemi, Polikistik Over Sendromu (PCOS), Obstruktif Uyku Apne Sendromu (OSAS) ve mental hastalık gelişimi ile ilişkilidir (2). Yaşam tarzı değişikliği (diyet ve aktivite değişikliği) ve obezite ile Tip 2 DM insidansında artış olmuştur (3). DM ilişkili en sık görülen metabolik yan etkiler hipertansiyon (HT), dislipidemi, inflamasyon, hiperkoagülasyon ve endotelial hücre disfonksiyonudur. Tip 2 DM kronik hiperglisemi ile seyreden kronik ve progresif bir metabolik hastalıktır (3). Mikrovasküler ve kardiyovasküler hastalıklar gibi uzun süreli Tip 2 DM komplikasyonları çoğu hastalık, ölüm ve sağlık harcamaları ile ilişkilidir (4). Tip 2 DM, kalp yetmezliği ve renal hastalıkların gelişimi açısından majör risk faktörüdür (5). Kardiyovasküler açıdan Tip 2 DM hastalarında Tip 1 DM hastalarına oranla risk daha fazladır (6). DM ana komplikasyonları mikrovasküler hastalıklar (retinopati, nöropati ve nefropati) ve makrovasküler hastalıklardır (koroner kalp hastalığı, periferik vasküler hastalık ve serebrovasküler hastalık) (7). DM'li hastalarda aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar DM olmayan hastalara göre 2 kat daha fazla görülür (7).

DM'de tanısız açıdan poliüri, polidipsi, görmede bulanıklık, kilo kaybı, yara iyileşmesinde gecikme ve tekrarlayan enfeksiyonlar gibi durumlarda şüphelenilmelidir. Ancak, tariflenen bulgular her DM hastasında görülmemekle birlikte, bazı vakalar asemptomatik seyretilmektedir. Dünya üzerinde bölgelere göre değişebilmekle birlikte %24 ile %75 arasında değişen tanı almamış DM vakası olduğu tahmin edilmektedir. Anormal glukoz metabolizması iki klinik kategoriye ayrılır: DM ve Prediyabet (8).

Çoğu kardiyovasküler komplikasyon gelişmiş hastanın tanı almamış DM hastası olduğu düşünülmektedir (8). Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık; aterosklerotik kökenli koroner arter hastalığı (KAH), serebrovasküler hastalık (SVH) ve periferik arter hastalığı (PAH)'tan oluşan, DM'li hastalarda morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir (9).

Aterosklerotik lezyonlar (atheromata), arter intima tabakasında fokal asimetrik kalınlaşma ile karakterizedir. Myokardial Infarktüs (MI), koroner arterlerde ateromatöz sürecin kan akışını engellemesi sonrasında meydana gelir (10). Karotis İntima Media (KİM) kalınlığı aterosklerozun derecesi ile ilgili ön görü sağlamakta olup kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkilidir. KİM kalınlığı, arteriyel duvarın lümen-intima ile media-adventisya yüzü arasındaki mesafe olup, karotid arterlerin non-invaziv olarak ultrason ile görüntülenmesi ile elde edilir (11). DM tanılı vakaların yarısından fazlasında mortalite nedeni kötü glisemik kontrol ilişkili kardiyovasküler hastalıktır. Aterosklerozis, DM'nin çoklu nedenlere dayanan en önemli ana komplikasyonlarından biridir (12).

Biz bu çalışmada Diyabetik ve Prediyabetik hastalarda ortalama HbA_{1c} düzeyi ile ultrasonografi ile değerlendirilen bilateral KİM kalınlığı ile aterosklerozis ve kardiyovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi; hiperglisemik durumda aterosklerozisin non-invaziv değerlendirilmesinin komplikasyonları ön görmedeki katkısını değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OBEZİTE VE METABOLİK SENDROM

2.1.1. Tanım

Adipoz doku vücutta aralıklı olarak besin ihtiyacını karşılayacak şekilde evrimleşmiştir. Aşırı kalori alımı halinde alınan fazla kaloriler trigliseridlere dönüşerek unilokuler lipid damlacıkları halinde adipoz dokuda depolanır. İhtiyaç halinde vücutta enerji ihtiyacını karşılamak için trigliseridler, yağ asitleri ve gliserole hızlıca metabolize olurlar. Ancak, kronik olarak metabolizma ihtiyacının üzerine alınan kaloriler obeziteye neden olur. Toplumda obeziteye neden olan faktörler çeşitlilik göstermekle birlikte genetik çeşitlilik de önemli rol oynamaktadır (13). Obezite, sağlık üzerine yan etkileri bulunan aşırı adipoz doku kitlesi fazlalığı ile karakterize metabolik bir durumdur. Direkt olarak yağ doku kitlesi ölçümü klinik pratikte uygulanmamakla birlikte, genellikle beden kitle indeksi (BKİ) ölçümü kullanılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre 30 kg/m^2 obezite açısından sınır değeridir. Ek olarak, DSÖ sınıflamasına göre 25 ve 30 kg/m^2 arasındaki grup fazla kilolu sınıfına dahil edilmektedir. Vücut adipoz doku kitlesi basit olarak bel-kalça oranı ile ölçülebilmektedir. Buna göre, kadınlarda bel-kalça oranı $> 0,9$ cm ve erkeklerde bel-kalça oranı $> 1,0$ cm Tip 2 DM ve dislipidemi gibi komplikasyonlarla ilişkilidir (13).

Tablo - 1. Yetişkinlerde BKİ'ye Göre Değerlendirme (14)

GRUPLAR	BKİ kg/m^2
Zayıf	$< 18,50$
Normal	18,5-24,99
Fazla Kilolu	25,00-29,99
Obez	$\geq 30,00$
Hafif Obez	30,00-34,99
Orta Derecede Obez	35,00-39,99
Morbid Obez	40,00-49,99
Süper Obez	$\geq 50,00$

BKİ: Beden Kitle İndeksi

2.1.2. Epidemiyoloji

Obezite, tüm toplumlarda çok sık görülen bir sağlık sorunudur. Küresel Hastalık Yüğü (Global Burden of Disease: GBD) Obezite İşbirliği Grubu'nun 2015 yılı raporuna göre, dünyada obez nüfus 711,4 milyona ulaşmıştır (14). DSÖ tahminlerine göre, 2016 yılında dünya genelinde, yetişkin popölasyonun %39'u fazla kilolu ve %13'ü obezdir (14). Ek olarak, DSÖ verilerine göre 1975'ten beri obezite neredeyse üçe katlanmıştır. Türkiye'de son dönemde yaygın olarak görülen yaşam tarzı değışiklikleri sonrasında obezite, halk sağlığını tehdit eden bir durum haline gelmiştir. Ülkemizde yetişkin popölasyonda obezite prevalansı %30'u aşmış olup, obezite son yıllarda erkeklerde de artış eğiliminde olmasına rağmen kadınlarda daha yüksek oranda görölmektedir (14). Günümüzde, dünya genelinde obezite prevalansının pediatrik popölasyonda artışı dikkat çekmektedir. 2019 DSÖ verilerine göre 5 yaş altı çocuklarda fazla kilolu veya obezite saptanan grup 38 milyondur (13).

2.1.3. Enerji Balansı Fizyolojik Regölasyonu

Enerji alımı ve enerji tüketimi arasındaki kontrol mekanizması enerji balansının ana öğelerini oluşturmaktadır. Son yıllarda yüksek kalori içerikli ve geniş porsiyonlu yemeklerin tüketilmesi, fiziksel aktivitelere harcanan zamandaki azalma, sedanter aktivitelere harcanan zamanda artış, kilo artışı yan etkisi bulunan tedavi alımında artma ve uyku düzensizliği pozitif enerji balansı ve kilo alımı yönünde etkili olmuştur (15). Genetik ve çevresel özellikler enerji balansı regölasyonu yoluyla fizyoloji ve kilo üzerine etkilidir. Hipotalamik arkuat nükleusta iki ayrı set halinde bulunan nöronlar dolaşımda bulunan nöropeptid hormonlar üzerinde inhibisyon ve eksitasyon etkisi üzerinden gıda alımı ve enerji harcaması ile enerji balansını regüle eder (15).

Hipotalamus enerji balansı ile ilgili iki adet geniş kapsamlı hormonal sinyal alır. Adipöz dokudan salgılanan peptid hormon leptin düzeyi , adipöz doku depolarında artış ile artar, azalma ile azalır. Leptin hormonunun normal seviye altına düşmesi gıda alımı için güçlü bir stimölatördür. Gastrik dokudan salgılanan kolesistokinin, ince barsak enteroendokrin hücrelerden salgılanan glucagon-like peptide 1 (GLP-1) ve gastrik inhibitör polipeptid (GIP), kolonik mukozadan salgılanan peptid YY (PYY) ve

oxyntomodulin intestinal lümende besinsel içerik bulunması ve yemek sonrası durumda yanıt verir. Vagus siniri nöral sinyal üzerinden ve enterik sinir sistemi üzerinden beraber salınımları uygunluğu tetikler ve indirekt olarak hipotalamus üzerinde etki gösterir. Pankreas tarafından salgılanan insülin karbonhidrat ve protein zengin besinlerin alımıyla artar, ek olarak hipotalamik nöronlar üzerine de etki eder enerji balansı kontrolünde yer alır. Açlık durumunda, leptin pro-opiomelanokortin (POMC) eksprese edilen hipotalamus arkuat nukleusunu stimüle eder. POMC'tan meydana gelen α - ve β -melanosit stimüle edici hormon (MSH), melanokortin 4 reseptör (MC4R) üzerine etki ederek sempatik sinir sistemi ve enerji tüketimi üzerine etki gösterir. γ -MSH, MC3 reseptörü üzerinden etki ederek lineer büyüme ve besinlerin adipöz dokuda dağılımı üzerine etki eder. Her iki melanokortin reseptörü üzerinden gerçekleşen sinyalizasyon ile agoutirelated peptid (AGRP), nöropeptid Y (NPY) ve inhibitör nörotransmitter olan γ -aminobütirik asit (GABA) salınımı ile negatif kontrol sağlar. Leptin, POMC nöronlarını stimüle eder ve NPY/AGRP nöronlarını inhibe eder, gıda alımını suprese eder (13).

Enerji alımı enerji tüketimini geçtiği zaman fazla enerji karaciğer ve iskelet kasında glikojen olarak depo edilir. Ancak, aradaki fark arttığı zaman fazla enerji trigliserid olarak depolanır. Glikojenin aksine, adipöz dokuda reaksiyon sırasında tepkimelerde su gerekmez, ayrıca karbonhidrata göre metabolize olması sonrasında gram başına 3 kat fazla enerji üretimi sağlanır. Plazma serbest yağ asidi düzeyleri obez bireylerde artmış olarak saptanır bu da adipöz doku kitlesinin fazlalığı ile korele gider (15).

Aşırı adipözite artışında hepatositlerdeki lipozom boyutlarında artış olur (steatozis), non alkolik yağlı karaciğer hastalığı, steatohepatit ve siroz gibi durumlarla ilişkili olan geniş vakuol formu meydana gelir (15).

Fazla kilolu ve obezite olmayan bireye oranla obezite kategorisinde değerlendirilen bireylerde, dinlenme halindeki enerji tüketimi fazla, kardiyak output fazla, kan basıncı düzeyleri yüksek ve β -hücre kitlesi artmış olarak bulunur. Açlık halindeki insülin sekresyonu ve glukoz yüklenmesi sonrasındaki insülin düzeyleri BKİ'ye sekonder lineer olarak artar (15).

Obezitede gözlenen kronik sempatik sinir sistemi aşırı aktivitesi sonrasında kan basıncı yüksekliği, kalp hastalıkları, inme, kronik böbrek hastalığı, insülin direnci, Tip 2 DM ve obezite ilişkili dislipidemi durumlarında artış gözlenir.

2.1.4. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom (Sendrom X, insülin direnci sendromu), bir takım metabolik anormalliklerin görülmesi ile kardiyovasküler hastalık ve DM riskinde artış gözlenen metabolik kriterler topluluğudur. Metabolik sendrom majör komponentleri santral obezite, hipertrigliseridemi, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyinde düşüklük, hiperglisemi ve hipertansiyondur.

Tablo - 2. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı ve Yetişkin Tedavi Paneli III (NCEP : ATPIII) 2001 Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (16)

<i>Tanı için aşağıdaki kriterlerden 3 veya daha fazlasını karşılamalıdır</i>
• Santral obezite: erkekler için bel çevresi >102 cm, kadınlar için bel çevresi > 88 cm
• Hipertrigliseridemi: Trigliserid düzeyi ≥ 150 mg/dL olması veya hipertrigliseridemi nedenli spesifik tedavi altında olması
• Düşük HDL kolesterol düzeyi: < 40 mg/dL olması veya spesifik tedavi altında erkek veya kadında < 50 mg/dL olması
• Hipertansiyon: Sistolik kan basıncı ≥ 130 mmHg veya diyastolik kan basıncı ≥ 85 mmHg olması veya spesifik tedavi altında olması
• Açlık kan glukoz düzeyi ≥ 100 mg/dL olması veya spesifik tedavi altında olması veya tip 2 DM tanısı bulunması

HDL : yüksek dansiteli lipoprotein , DM: Diabetes Mellitus

Abdominal obezitenin bir komponenti olan visseral yağ dokusu sadece insülin direncine yol açmayıp ayrıca adipöz dokudan nonesterifiye serbest yağ asitlerinin salınımında artışa neden olur. Karaciğer ve iskelet kas dokusu gibi bölgelerde lipid dokusu birikimi ileride insülin direnci ve dislipidemiye yol açar. Ek olarak, adipöz doku insülin direnci

ve kardiyovasküler risk faktörlerini ayrı ayrı etkileyen çeşitli adipokinlerin üretimine neden olur (17).

İntraabdominal sirkumferans (visseral adipöz doku) insülin direnci ile güçlü ilişkilidir, DM ve kardiyovasküler hastalıklar açısından risk faktörüdür. Genel olarak metabolik sendrom prevalansı yaş ile birlikte artar.

Santral adipözite metabolik sendromun anahtar özelliği olup metabolik sendrom prevalansı bel çevresi ve artmış adipözite ile yakından ilişkilidir. Ancak, metabolik sendromda obezitenin önemine rağmen normal kilolu hastalarda insülin rezistansı ve metabolik sendrom görülebilir.

Fiziksel inaktivite ve azalmış kardiyorespiratuar egzersiz düzeyi kardiyovasküler olaylar üzerinde prediktif etkilidir. Santral adipöz doku artışı, düşük HDL düzeyi, trigliserid düzeyinde artış, kan basıncı ve glukoz düzeyinde artış komponentleri metabolik sendromda sedanter yaşam tarzı ile yakından ilişkilidir.

Tek bir gen özelliği metabolik sendromun kompleks fenotipik yapısını açıklayamaz. Çeşitli genetik varyantlar metabolik sendromla ilişkili bulunmuştur. Dünya genelinde çoğu popülasyonda yaşa bağlı olarak metabolik sendrom prevalansında artış görülmektedir.

Tip 2 DM hastalarının yaklaşık olarak %75'inde veya bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda metabolik sendrom görülür. Metabolik sendrom hastalarında kardiyovasküler olaylardan ölüm oranları 2 kat artmış olarak bulunmuş olup, akut MI veya inme riskinde de 3 kat artış bulunmuştur (13).

Lipodistrofik hastalıklar genellikle metabolik sendromla ilişkilidir. Hem genetik hem de kazanılmış lipodistrofi nedenleri ciddi insülin direncinde artışa ve diğer metabolik sendrom komponentlerine neden olabilir. Lipodistrofiler, obezite ilişkili metabolik sendromun aynasıdır (18).

Kadınlarda kanser ilişkili ölümlerin %20'si ve erkeklerde %12'si obezite ilişkili olarak bulunmuştur (19). Obezite ile kolon, renal, prostat, endometrial ve meme kanserinde artış olduğunu destekleyen veriler mevcuttur (20).

Metabolik sendrom etiyolojisinde; en geniş kabul gören metabolik sendrom hipotezi insülin direncidir. Post prandiyal hiperinsülinemi ile başlayan süreç açlık hiperinsülinemi durumuna dönüşür ve hiperglisemi ortaya çıkar. İnsülin direnci gelişimine en erken katkı sağlayan ana faktör serum yağ asitleridir. Adipöz dokuda bulunan trigliserit depolarından intrasellüler lipolitik enzimlerle metabolize edilmesi sonrasında açığa çıkan serbest yağ asitleri serumda plazma albümine bağlı olarak taşınır. Ek olarak lipoprotein lipaz enzimi ile dokuda trigliseritlerin lipolizi sırasında serbest yağ asitleri açığa çıkar. İnsülin direnci geliştiğinde lipoliz artışı ile birlikte daha fazla yağ asidi üretilir, sonrasında insülinin anti lipolitik etkisinde azalma meydana gelir. Aşırı olarak açığa çıkan serbest yağ asitleri substrat uygunluğunu artırır ve down regülasyon sinyalizasyon ile insülin direnci meydana gelmesine neden olur. Serbest yağ asitleri insülin aracılı glukoz uptake'ini bozar, iskelet kaslarında ve karaciğerde trigliserit olarak depolanmayı artırır, böylece glukoz üretimi ve trigliserit üretimi artar, karaciğerde birikimde artma meydana gelir (13).

Özet olarak, metabolik sendrom patofizyolojisinde; serumda artış gösteren serbest yağ asitleri insülin aracılı glukoz uptake'ini inhibe ederek insülin sensitivitesini azaltır. Serumda glukoz düzeyi artışı ile pankreatik insülin sekresyonu artar, hiperinsülinemi meydana gelir. Hiperinsülinemi ile birlikte sodyum reabsorpsiyonu artar, sempatik sinir sistemi aktivitesinde artış meydana gelir, hipertansiyon ve serumda bulunan serbest yağ asitlerinin düzeyinde artış ile sonuçlanır. Pro inflamatuvar durum, insülin direnci ve aşırı serbest yağ asidi üretiminde artış meydana getirir. Adipositlerden salınan interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ve monosit derivesi makrofajlar (MDMs) ile daha fazla insülin direnci ve adipöz dokudaki trigliseritlerden lipoliz ile dolaşıma daha fazla serbest yağ asidi salınımı meydana gelir. IL-6 ve diğer sitokinler ek olarak, hepatik glukoz üretimini artırır (21). İnsülin direnci ayrıca, karaciğerde trigliserit akümülyasyonunu artırır (non alkolik yağlı karaciğer hastalığı). Sitokinler ve serbest yağ asitleri ek olarak, hepatik fibrinojen üretimini ve adipositlerde plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) üretimini artırır, böylelikle protrombotik durum meydana gelir.

Dolaşımda yüksek düzeyde bulunan sitokinler, hepatik C-reaktif protein (CRP) üretimini artırır. Antiinflamatuar ve insülin duyarlılaştırıcı bir sitokin olan adiponektin düzeyinde azalma metabolik sendromla ilişkili bulunmuştur (22).

PAI-1 ve heparin bağlayıcı endotelyal büyüme faktörü benzeri büyüme faktörü (HB-EGF) adipöz dokuda yoğun olarak bulunmuştur (23). HB-EGF, vasküler makrofajlar ve vasküler yumuşak doku tarafından üretilir ve migrasyon ve vasküler yumuşak doku proliferasyonunu sağlar (24). Obezitede, özellikle visseral yağ doku artışında hipoadiponektinemi gözlenir. Visseral obezite ile indüklenen hipoadiponektinemi ile birlikte artmış TNF- α ve PAI-1 düzeyleri ile metabolik sendromun majör vasküler değişiklikleri meydana gelir (25).

Leptin rezistansı metabolik sendrom patofizyolojisini açıklayan bir başka nedendir (26). Fizyolojik olarak, leptin iştahı azaltır, enerji tüketimini teşvik eder ve insülin sensitivitesini ve leptin düzeyinde azalma ile giden insülin direnci durumunu iyileştirir. Leptin, nitrik oksit (NO) ilişkili mekanizma üzerinden kardiyak ve vasküler fonksiyonları düzenler. Obezite gelişmesi halinde, ortaya çıkan hiperleptinemi ile birlikte beyin ve diğer dokularda görülen leptin rezistansı inflamasyon, insülin direnci, hiperlipidemi, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, aterosklerozis, kronik kalp hastalığı ve kalp yetmezliği ile sonuçlanır (13). Hem erkek hem de kadın cinsiyette artmış serum leptin düzeyleri metabolik sendrom açısından prediktif olarak bulunmuştur (27).

Obezite ve Tip 2 DM gibi insülin rezistansı gelişen durumlarda mitokondriyal oksidatif fosforilasyonda oluşan defekt ile karaciğer, iskelet kasları ve β -hücreler gibi diğer dokularda trigliserid ve ilişkili lipidlerin birikimine yol açtığı gösterilmiştir (28). Güncel olarak, intestinal mikrobiotanın obezite ve ilişkili metabolik sendrom komponentlerinin ortaya çıkmasına yol açtığı ve inflamasyonu tetiklendiği ortaya konulmuştur (29).

Bel çevresi komponenti, metabolik sendromun güncel ve kabul görmüş tanı kriterlerindendir (30). Visseral adipöz doku artışı ile birlikte adipöz dokudan salgılanan serbest yağ asitleri karaciğere daha kolay ulaşır. Abdominal subkütanoz doku artışı ile gelişen lipoliz sonucu sistemik sirkülasyona salınan ürünlerin hepatik metabolizma

üzerine daha az etkisi mevcuttur. Obezite nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı gelişimi ve progresyonu açısından bağımsız bir risk faktörüdür (31).

Karaciğere serbest yağ asidi alımı artışı ile apolipoprotein B (apo B) içeren, trigliserid zengin çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) üretimi artar. İnsülinin bu metabolizmaya etkisi kompleks olmakla birlikte hipertrigliseridemi insülin rezistan durumun önemli bir belirtici olarak değerlendirilebilir (32). Metabolik sendrom hastalarında VLDL ve diğer lipoproteinlerin yüzeyinde bulunan apolipoprotein C – III (apoC-III) seviyelerinde artış mevcuttur. apoC-III seviyelerinde gözlenen bu artış ile lipoprotein lipaz üzerinde inhibitör etki oluşur trigliserid-zengin lipoprotein metabolizma düzeyinde azalma oluşur ve bu mekanizma ile hipertrigliseridemi tetiklenir, bununla birlikte aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların görülme oranı artar (13). Artmış apoC-III seviyeleri kardiyovasküler hastalıklar açısından bağımsız bir risk faktörüdür ve apoC-III plazma düzeylerinde azalma veya fonksiyon kaybı ile giden genetik varyantlarda koroner kalp hastalığı riski azalmış olarak gösterilmiştir (33).

Metabolik sendromda görülen diğer majör lipoprotein patolojisi HDL düzeylerinde görülen azalmadır. Metabolik sendromda HDL düşüşü HDL kompozisyonu ve metabolizması ile ilişkilidir (34). Hipertrigliseridemi mevcudiyetinde HDL'deki kolesterol içeriğinin azalması ile birlikte lipoprotein çekirdekte kolesterol ester ve trigliseritte kolesterol ester transfer protein ilişkili değişikliklerin kombinasyonu ile sonuçlanır (13). Lipoprotein kompozisyonundaki değişiklik ayrıca HDL'nin sirkülasyonda artmış klirensi ile sonuçlanır. Bu değişiklikler muhtemelen HDL ve insülin direnci arasındaki indirekt etkileşimi gösterir (35). Açlık serum trigliserid düzeyi > 180 mg/dL olduğunda genellikle düşük dansiteli lipoprotein (LDL) predominant olarak bulunur, bu durumun daha aterojenik olduğu düşünülmektedir (36).

Metabolik sendromda insülin etkisinde azalma sonucu hepatik ve renal mekanizmalarda glukoz üretimi baskılanmada yetersizlik meydana gelir ve glukoz uptake'inde azalma oluşur. İnsülin direnci durumunda adipöz doku, iskelet kası ve hepatositler insüline uygun yanıtı veremez, sirkülasyondaki glukoz düzeyleri patolojik olarak yüksek kalır (37).

Normal fizyolojik kondisyonda insülin ikincil olarak böbrek tübülüslerinden sodyum reabsorbsiyonu ile vazodilatör etkilidir (38). İnsülin direnci durumunda insülinin vazodilatör etkisi ortadan kalkar, ancak insülinin sodyum reabsorbsiyonu üzerindeki renal etkisi korunur. İnsülin ek olarak sempatik sinir sistemi aktivitesini artırır, sempatik sinir sistemi aktivasyon etkisi de insülin direnci durumunda korunur. İnsülin direnci aynı zamanda fosfatidilinozitol-3-kinaz sinyalizasyon yolağı ile ilişkilidir (39). Endotelde, bu sinyalizasyon yolağında olan değişiklik NO ve endotelin - 1 sekresyonu arasında dengesizlik oluşturur, kan akışında azalma meydana gelir. Obez hastalarda adipöz dokuda artan anjiyotensinojen gen ekspresyonu ile sirkülasyonda anjiyotensin II ve vazokonstriksiyonda artış meydana gelir (40). Mevcut mekanizmalar hipetansiyon için provakatiftir. Metabolik sendromda görülen hipertansiyonda diğer olası mekanizma perivasküler adipöz dokunun vazoaktif rolüdür. Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat (NADPH) oksidaz aracılığı ile salınan reaktif oksijen ürünleri (ROS) ile endotelial fonksiyonda bozulma ve lokal vazokonstriksiyon meydana gelir (41).

Metabolik sendromda insülin direnci sonucu gelişen bir diğer önemli durum hiperürisemidir. Ürik asidin böbrekte makula densa'da nitrik oksit sentaz üzerine etki göstermesi ile birlikte renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminde stimülasyon meydana geldiği düşünülmekte ve bu mekanizma ile metabolik sendromda görülen hipertansiyona katkıda bulunduğu yönünde veriler mevcuttur (42).

Genişlemiş adipöz doku kitlesi ile birlikte IL-1, IL-6, IL-18, resistin, TNF- α ve CRP gibi proinflamatuvar sitokinler ve sistemik biyomarker düzeylerinde artış gözlenir (43).

Adiponektin, insülin sensitivitesini iyileştirir ve inflamatuvar süreçlerdeki çoğu süreci inhibe eder. Adiponektin, karaciğerde glukoneojenik enzimler ve glukoz üretimini inhibe eder (44). Adiponektin, 5' adenosin monofosfat kinaz (AMP-kinaz) yolağı ile iskelet kas dokusunda glukoz transportunu ve yağ asidi oksidizasyonunu artırır (45). Metabolik sendromda düşük serum adiponektin düzeyleri yaygın olarak görülür (46).

Metabolik sendrom klinik özellikleri olarak, genel olarak tipik semptomlar bulunmamaktadır. Fizik muayenede bel çevresinde artış ve genellikle yüksek kan basıncı bulunur. Nadir görülmekle birlikte lipoatrofi ve akantozis nigrikans bulunabilir.

Metabolik sendromda aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişim riski açısından arteriyal üfürümler duyulabilir. Dislipidemi bulunan hastalarda ksantoma bulunabilir (47).

DM tanısı bulunmayan metabolik sendrom hastalarında yeni başlangıçlı kardiyovasküler hastalık görülme oranı ortalama 1,5 ile 3 kat artmıştır (13). Metabolik sendrom hastalarında akut MI riskini değerlendiren INTERHART çalışmasında DM ve HT diğer risk faktörlerine oranla daha güçlü ilişkide bulunmuştur (48). Ayrıca, metabolik sendrom, inme, periferik vasküler hastalık ve Alzheimer hastalığı riskinde artış ile ilişkilidir (49).

Metabolik sendromda Tip 2 DM görülme riski 3 ile 5 kat artmıştır (13). Framingham Offspring Çalışması'nda 8-yıllık takiple orta yaş grubunda bulunan metabolik sendrom hastalarında %62 oranında erkeklerde %47 oranında kadınlarda Tip 2 DM gelişimi görülmüştür (50).

Metabolik sendrom ilişkili diğer değişiklikler; apoB ve apoC-III, ürik asit, fibrinojen ve PAI-1 gibi protrombotik faktörlerde, serum viskozitesinde, asimetrik dimetilarginin (ADMA) düzeyinde, homosistein düzeyinde, beyaz kan hücrelerinde (WBC), proinflatuar sitokinlerde, CRP'de, idrar albüminüri düzeyinde artış ve eşlik eden metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASLD), metabolik disfonksiyon ilişkili steatohepatit (MASH), PCOS ve OSAS insidanslarında artış gözlenir (51-53). ADMA, tip-1 protein N-arjinin metiltransferaz (PRMT) aracılığıyla post-translasyonel olarak modifiye edilip intrasellüler proteinlerin proteolizisi ile oluşur. ADMA düzeyleri, prediyabetik ve diyabetik gruplarda yüksek olarak bulunmuştur (54).

Metabolik sendromda görülen insülin direncinin ana sonuçlarından biri olan MASLD, metabolik sendromda görülen en yaygın karaciğer hastalığıdır. Serbest yağ asitlerinin karaciğere geçişinin artması ve intrahepatik yağ asit oksidasyonunda azalma trigliserit biyosentezinde artış ve hepatik birikim ile sonuçlanır (55). Visseral adipozite, metabolik sendrom, intestinal mikrobiyotada değişiklik gibi proinflatuara neden olan durumlar hepatositlerin sitokinlere ve diğer hepatotoksik inflamatuvar mediyatörlere maruziyetini artırır (56, 57). Karaciğerin nonalkolik steatohepatit durumu karaciğerin izole steatozis durumuna göre daha hasar riski yüksek bir durum olup, nonalkolik steatohepatit durumu

daha proinflamatuvar bir durumdur ve progresif karaciğer fibrozisine neden olabilir (58-62).

Metabolik sendromda hiperürisemi gözlenmesi ürik asitin renal tübüler absorpsiyonunda insülinin azalmış etkisini göstermektedir. Hiperüriseminin endotelyum üzerindeki etkisi nedenli hipertansiyona neden olabilir (63, 64). Nitrik oksit sentaz'ın endojenöz bir inhibitörü olan ADMA seviyesinde artış endotelial disfonksiyona neden olmaktadır (65). Ek olarak, idrar albüminüri oranındaki artışın nedeni insülin rezistan durumun oluşturduğu değişken endotelial patofizyolojik durum olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (66, 67).

Metabolik sendrom tanısı aşamasında serum lipid düzeylerinin ve açlık kan glukoz düzeyinin tetkik edilmesi gerekir. Ek olarak insülin direncine yönelik ek tetkikler değerlendirilmelidir. apoB, yüksek sensitif CRP (hsCRP), fibrinojen, ürik asit, idrar albümin/kreatinin oranı ve karaciğer fonksiyon testleri değerlendirilebilir. OSAS şüphesi mevcutsa polisomnografi yapılmalıdır. PCOS şüphesi mevcutsa, serum testosteron, luteinizan hormon (LH), foliküler stimule edici hormon (FSH) düzeyleri tetkik edilmelidir (68, 69).

2.1.5. Obezite Nedenleri

Obezite kümülatif bir patoloji olup enerji alımı enerji tüketimini az bir miktar da geçse bu durum obezite gelişmesi için yeterlidir (70). Leptin, gıda alımını baskılar ve leptin düzeyi adipöz doku kitlesinde genişleme ile birlikte artar. Leptin'in vücut adipöz doku depolarının tüketimine karşı aktivitede olması ile leptinin obeziteyi engellemediği ortaya konulmuştur (71).

Bazı genetik obezite sendromları melanokortin yolağını etkilemektedir (72, 73). Prader-Willi sendromu obezitenin en sık sendromik nedenidir. Prader Willi sendromu, hipotoni, infantil dönemde beslenme zorluğu, gelişimde gecikme, hipogonadotropik hipogonadizm, hiperfaji ve obezite ile karakterize klinik özelliklere sahiptir (74). Gsa protein kodlayan guanin nükleotid bağlayıcı protein, alfa stimüle edici polipeptid 1

(GNAS1)'de mutasyon Albright'ın hereditör distrofiğine yol açar (75). Bardet-Biedl sendromu obezite, geç gelişme, polidaktili, retinal distrofi, hipogonadizm ve renal anormalliklerle karakterize otozomal dominant bir hastalıktır (76).

Leptin üretimi veya etkisi üzerinde gerçekleşen homozigot mutasyonlar nadir olarak gözlenir, ancak rekombinant leptin subkutanöz enjeksiyonları ile tedavi edilebilir. Rekombinant leptin, iştahı baskılar, doygunluğu artırır ve kilo kaybına neden olur (77). Proopiomelanokortin (POMC)'ta gerçekleşen homozigot veya heterozigot mutasyonlar hiperfaji ve erken başlangıçlı obeziteye neden olur. Adrenokortikotropin hormon (ACTH), pituitier glandda POMC-derivesi olarak üretilmekle birlikte mevcut mutasyon halinde izole ACTH eksikliği görülebilir ve neonatal hipoglisemi ve kolestatik sarılık ile karakterizedir (78).

Obezitenin nadir görülen nedenlerinden biri olmakla birlikte hipotiroidizm hastaları kilo alımı ve obeziteye eğilimlidir. Cushing sendromu prezentasyon bulgusu kilo alımı olabilir. Hipoglisemiden kaçınma amaçlı daha fazla yemek yeme ile karakterize insülinoma da kilo alımı ile prezente olabilir. Kraniofaringiom, inflamatuvar kitleler ve ciddi kafa travması gibi enerji balansını kontrol eden hipotalamik bölgelerde görülen patolojiler sonucunda kilo alımı ve obezite meydana gelebilir (79-81).

2.1.6. Obezite Metabolik ve Metabolik Dışı Komplikasyonları

Obezite, morbidite ve mortaliteyi etkileyen geniş bir patoloji yelpazesine sahiptir. Obezite komplikasyonlarının arkasında yatan ana nedenlerden kronik aşırı beslenme alışkanlığı genişlemiş adipöz doku kitlesine oranla daha yakın ve olası bir nedendir (82). Obezitede glukoz homeostazisini devam ettirmek için serumdaki insülin konsantrasyonunun artışı ilk ve en belirleyici biyokimyasal anormalliktir. Obezite derecesi arttıkça insülin direnci durumunda da kötüleşme olur. Obezitede insülin direnci/hiperinsülinemi metabolik, endokrin ve kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde ana rolü oynar (83-85).

Obezitede gelişen insülin direncinin altında yatan mekanizma bir hipoteze göre adipöz dokuda gelişen inflamasyondur (86). Obezlerde adipöz dokuda obez olmayanların adipöz dokusuna oranla daha fazla oranda makrofaj bulunur, bu durum da obezlerde serumda daha yüksek seviyede izlenen inflamatuvar marker yüksekliğini açıklar (87, 88).

Obezitenin metabolik komplikasyonları arasında; dislipidemi, yağlı karaciğer hastalığı ve Tip 2 DM gibi durumlar gösterilebilir. Obezite ve serumda bulunan LDL düzeylerindeki artış arasında korelasyon mevcuttur, özellikle bu durum kardiyovasküler hastalıklar açısından majör risk faktörüdür. Genetik faktörler ve diyetle bulunan yağ çeşidi de obezitede gelişen dislipidemi üzerinde etkilidir (89). Obezite, karaciğerde ektopik yağ dokusu bulunması ile kuvvetli olarak ilişkilidir. Bunun sonucunda steatozis ve fibrozis ile neticelenebilen steatohepatit gelişebilir (90). Bozulmuş glukoz toleransı ve Tip 2 DM obezitenin en sık görülen komplikasyonlarıdır (91). Kadınlarda, düzensiz menstruasyon, anovulasyon, infertilite ve hirsutizm ile karakterize PCOS insülin direnci/hiperinsülinemi ile ilişkilidir (92). Erkeklerde ise obezite daha çok santral hipogonadizm ile ilişkilidir (93).

Obezite, insülin direnci/hiperinsülinemi mekanizması ile akantozis nigrikans ve hidraadenitis suppuritiva gibi Dermatolojik komplikasyonlarla ilişkilidir (94, 95). Obezlerde, Tip 2 DM olsun veya olmasın aterotrombotik damar hastalığı, kardiyovasküler hastalıklar ve inme nedenli morbidite ve mortalite artmıştır (96). Obezitede ağızda ve boyun bölgesinde yumuşak doku kitlesinde artış ve solunum yolları etrafında adipöz doku artışı ile uyku apnesi görülme prevalansı artar. Ek olarak obezite efor dispnesi prevalansında artış görülür (97, 98). Obezitede intraabdominal basınç artışı ile en sık görülen gastrointestinal komplikasyon, reflü özefajittir (99). Biliyer kolik, kolesistit, pankreatit ve kolanjiyoselüler kanser görülme sıklığında artışa neden olan safra taşları obezitede sık olarak görülür (100). Diz osteoartriti ve gut obezite en sık görülen iki Romatolojik komplikasyondur (101). Obezite birçok yaygın görülen kanser açısından risk faktörüdür. Güncel bir çalışmada BKİ'de 5 kg/m² artış ile kanser mortalitesinde %10 artış gösterilmiştir (102). Obezitenin en sık; kolorektal kanser, renal kanser, pankreatik kanser, özefagus adenokarsinomu ve endometrium karsinomu üzerinde etkisi mevcuttur. Obezitede bakteriyel yara yeri enfeksiyonları ve postoperatif

sepsis daha sık olarak görülmektedir (103). İdiopatik intrakranial hipertansiyon nadir bir hastalıktır ancak obezite ile güçlü bir ilişkisi mevcuttur (104).

2.2. DIABETES MELLITUS

2.2.1. Tanım

DM, aynı hiperglisemi fenotipine sahip ortak kompleks bir metabolik hastalıklar topluluğudur. Diyabet, insülin sekresyonu ve etkisinde progresif defekt ile seyreder. Diyabet etiyojisine dayanarak hiperglisemiye neden olan faktörler; azalmış insülin sekresyonu, azalmış insülin kullanımı ve artmış insülin üretimidir (13, 105).

Prediabetes, açlık halinde yüksek glisemi ile seyreden ve düşük glukoz toleransına sahip Tip 2 DM gelişimini ve onun getirdiği uzun süreli mortalite ve morbiditeyi önleme amaçlı tedavi edilmesi ve yaşam tarzı değişikliği gerektiren durumdur (106).

2.2.2. Diyabet Sınıflaması

Diyabet, hiperglisemiye neden olan patojenik sürece göre sınıflandırılır. Tip 1 DM ve Tip 2 DM olmak üzere iki geniş DM kategorisi mevcuttur, ancak tek gen defekti ilişkili moleküler patogeneze daha iyi anlaşılması ile birlikte artan diyabet formları ortaya çıkmaktadır. Tip 1 DM, insülin eksikliği ile sonuçlanan insülin üreten β -hücrelerine karşı gelişen otoimmünite sonucu gelişir. Tip 2 DM, bozulmuş insülin sekresyonu ve artmış hepatik glukoz üretimi ile seyreden, değişik derecelerde insülin direnci ile karakterize, heterojen bir grup hastalıklar grubudur (9, 13).

Maturity-onset diabetes of the young (MODY) ve monojenik diyabet, otozomal dominant geçişli, genellikle < 25 yaş ve bazen neonatal periyotta ortaya çıkan erken başlangıçlı hiperglisemi ve bozulmuş insülin sekresyonu ile karakterizedir (107).

DM, kistik fibrozis ve kronik pankreatit gibi pankreatik ekzokrin doku orjinli adacık hücre hasarı ile gelişen durumlarda görülebilir. Hiperglisemi, akromegali ve Cushing hastalığı gibi endokrinopatilerin özelliğidir (108, 109).

Gebelikte ikinci veya üçüncü trimesterde gelişen glukoz intoleransına gestasyonel diabetes mellitus (GDM) denilmektedir. İnsülin direnci gebelikte görülen metabolik bir değişikliktir. Güncel olarak, ADA kılavuzu, GDM öyküsü olan kadınlarda yaşam boyu diyabet ve prediyabet gelişimi açısından en azından 3 yılda bir takip önermektedir (9).



Tablo - 3. Diabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflaması (9, 13, 110)

I.	Tip 1 Diyabet (immün aracılı β -hücre destrüksiyonu, genellikle mutlak insülin kaybına yol açar)
II.	Tip 2 Diyabet (rölatif insülin eksikliği ile seyreden direnci durumundan insülin sekresyon bozukluğu ile giden insülin direnci durumu spektrumunda)
III.	Spesifik diyabet tipleri (monojenik veya MODY) A. β-hücre gelişimi veya fonksiyonunda genetik defekt olan mutasyonlar: 1. Hepatosit nükleer transkripsiyon faktörü (HNF) 4α 2. Glukokinaz 3. HNF-1α 4. İnsülin promotor faktör-1, HNF-1β, NeuroD1, KLF11, PAX4 , BLK, GATA4, GATA6, SLC2A2 (GLUT2), RFX6, GLIS3 gibi pankreatik adacık regülatör/proteinleri 5. İnsülin, kalıcı neonatal diyabete neden olan 6. ATP-duyarlı potasyum kanalı subunitleri, kalıcı neonatal diyabete neden olan 7. Mitokondiyal DNA B. Geçici neonatal diyabet C. Ekzokrin pankreas hastalıkları – pankreatit, pankreatektomi, neoplazi, kistik fibrozis, hemokromatozis, fibrokalküloz panreatopati, karboksil ester lipaz mutasyonu D. İnsülin etki mekanizmasında genetik defekt, Tip A insülin direnci, Donohue Sendromu (Leprechaunism), Rabson-Mendenhall Sendromu, lipodistrofi sendromları E. Endokrinopatiler – akromegali, Cushing sendromu, glukagonoma, feokromasitoma, hipertiroidizm, somatostatinoma, aldesteronoma F. İlaç veya kimyasal ilişkili – glukokortikoidler, kalsinörin ve mTOR inhibitörleri (organ transplantasyonu sonrasında), rodentisid, pentamidin, nikotinik asit, diazoksid, β-adrenerjik agonistler, tiyazidler, hidantoinler, asparajinaz, α-interferon, proteaz inhibitörleri, antipsikotikler, epinefrin G. Enfeksiyonlar – konjenital rubella, sitomegalovirus (CMV), coxsackie virüs H. Yaygın olmayan immün aracılı diyabet – anti insülin reseptör antikorları, Stiff-man sendromu I. Diyabet ile ilişkili diğer genetik sendromlar – Wolfram (DIDMOAD) sendromu, Down sendromu, Klinefelter sendromu, Turner sendromu, Friedreich ataksi , Huntington kore, Laurence-Moon-Biedl sendromu, myotonik distrofi, porfiri, Prader-Willi sendromu
IV.	Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)

MODY: maturity onset – diabetes of the young veya monojenik diyabet , HNF : Hepatosit nükleer transkripsiyon faktörü

Tablo - 4. Glukoz Hemostazisi Spektrumu ve Diabetes Mellitus Tanısı (9, 13, 110)

	Normal Glukoz Toleransı	Hiperglisemi			
		Pre –diyabet	Diabetes Mellitus		
		Bozulmuş açlık glukozu veya bozulmuş glukoz toleransı	İnsülin ihtiyacı yok	İnsülin gerekli (kontrol için)	İnsülin gerekli (sağ kalım için)
			Diyabet semptomları mevcut + rastgele ölçülen glukoz düzeyi $\geq$ 200 mg/dL		
APG($\geq$ 8 saat açlıkta)	< 5,6 mmol/L (100 mg/dL)	5,6- 6,9 mmol/L (100 -125 mg/dL)	$\geq$ 7,0 mmol/L (126 mg/dL)		
HbA _{1c}	< % 5,6	% 5,7-6,4	$\geq$ % 6,5		
2. st PG	< 7,8 mmol/L (140 mg/dL)	7,8- 11,0 mmol/L (140 – 199 mg/dL)	$\geq$ 11,1 mmol/L (200 mg/dL)		

APG : Açlık plazma glukozu , 2. st PG : 2. saat plazma glukozu , HbA_{1c} : Glikozillenmiş hemogloblin A_{1c}

2.2.3. Epidemiyoloji

Dünya genelinde diyabet prevalansı son 20 yılda dramatik bir artış göstermiştir. 1985 yılında 30 milyon diyabet vakası bulunmakta iken 2019'da 463 milyon diyabet vakası saptanmıştır. Uluslararası Diyabet Federasyonu verilerine göre 2045 yılında 783,2 milyon diyabet vakası beklenmektedir. IDF 2021 verilerine göre dünya genelinde 536,6 milyon diyabet vakası mevcuttur (111). Tip 1 ve Tip 2 DM prevalansı dünya genelinde artması ile birlikte Tip 2 DM prevalansı daha yüksek hızda artmaktadır. Endüstrileşme ile birlikte günlük aktivitede azalma, en önemli nedenlerden olarak görülmektedir. Diyabet, mortalitenin majör nedenlerindendir.

2.2.4. Tanı ve İzlem

Glukoz toleransı üç ayrı kategoriye ayrılmaktadır: normal glukoz hemostazisi, bozulmuş glukoz hemostazisi ve DM. Glukoz toleransı APG, oral glukoz tolerans testi (OGTT) glukoz yanıtı ve HbA_{1c} ile değerlendirilebilir. APG < 100 mg/dL, 75 gram OGTT sonrası 2.saat plazma glukozu < 140 mg/dL ve HbA_{1c} < %5,7 olması normal glukoz toleransını tanımlar (112).

Bozulmuş glukoz hemostazisi üç kriter ile değerlendirilebilir. İlk olarak bozulmuş açlık glukozu APG'nin 100 – 125 mg/dL olmasıdır. İkinci olarak, bozulmuş glukoz toleransı, plazma glukozunun OGTT sonrasında 140 – 199 mg/dL arasında olmasıdır. Üçüncü olarak, HbA_{1c} düzeyi %5,7-6,4 arasında olması disglisemi lehinedir. Her üç grupta da Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalık riski artmıştır (13, 105).

Hiperglisemi semptomları, poliüri, polidipsi, kilo kaybı, polifaji ve bulanık görmedir (113).

Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) 2024 kılavuzunda > 45 yaş bireylerin her 3 yılda bir DM açısından taranmasını önermektedir (9).

Tablo - 5. Gebelik Durumu Olmayan Bireylerde Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri (9, 105)

• $HbA_{1c} \geq \%6,5$ saptanması. Test Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı (NGSP) sertifikası bulunan ve Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması (DCCT) değerlendirmelerine uygun laboratuvarlarda çalışılmalı veya • $APG \geq 126$ mg/dL saptanması. Açlık durumu, en azından 8 saat hiçbir kalori alımının olmaması durumu ile tanımlanır veya • OGTT ile 2. st PG ≥ 200 mg/dL saptanması. 75 gram anhidroz glukoz yüklemesi ile uygulanır veya • Rastgele bir zamanda ölçülen plazma glukozu ≥ 200 mg/dL olması ile birlikte hiperglisemi veya hiperglisemik krizin klasik belirtilerinin görülmesi

APG : Açlık plazma glukozu , 2. st PG : 2. saat plazma glukozu , HbA_{1c} : Glikozillenmiş hemoglobin A_{1c} , NGSP : Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı , DCCT : Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması

Tablo - 6. Gebelik Durumu Olmayan Bireylerde Prediyabet Tanı Kriterleri (9, 105, 106)

• $HbA_{1c} : \%5,7 - 6,4$ arası olması veya • APG 100 – 125 mg/dL arasında olması veya • 75 gram OGTT ile 2. st PG 140 – 199 mg/dL arasında bulunması

APG : Açlık plazma glukozu , 2. st PG : 2. saat plazma glukozu , HbA_{1c} : Glikozillenmiş hemoglobin A_{1c}

Tablo - 7. Erişkinlerde Tip 2 DM Tarama Kriterleri (9, 13, 105)

I.	Fazla kilolu veya obez bireylerde ($BKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$) veya belirtilen risk faktörlerine sahip olanlar: a. Ailede diyabet öyküsü bulunması (ebeveynler veya kardeşlerde Tip 2 DM bulunması) b. Irk/etnisite (Afrikalı Amerikalılar, Latinler, Yerli Amerikalılar, Asyalı Amerikalılar, Pasifik adalılar) c. Hipertansiyon bulunması (kan basıncı $\geq 140/90 \text{ mmHg}$) d. HDL $< 35 \text{ mg/dL}$ ve/veya trigliserit düzeyi $> 250 \text{ mg/dL}$ olması e. PCOS veya akantozis nigrikans bulunması f. Kardiyovasküler hastalık öyküsü g. Fiziksel inaktivite h. Akantozis nigrikans ve ciddi obezite gibi insülin direnci ilişkili durumların mevcudiyeti
II.	Öncesinde bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı veya HbA_{1c} : %5,7 – 6,4 saptananlar yıllık olarak taranmalı
III.	GDM öyküsü olan kadınlar en azından 3 yılda bir taranmalı
IV.	> 45 yaş sonrası her 3 yılda bir tarama yapılmalı
V.	İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) tanılı hastalarda

HbA_{1c} : Glikozillenmiş hemoglobin A_{1c} , BKİ : Beden kitle indeksi , PCOS : Polikistik over sendromu , HIV : İnsan immün yetmezlik virüsü , GDM : Gestasyonel diabetes mellitus , DM : Diabetes Mellitus , HDL : Yüksek dansiteli lipoprotein

2.2.5. Glukoz ve İnsülin Hemostazisi Patofizyolojisi

Glukoz hemostazisi, günlük alınan gıdalardan elde edilen enerji, hepatik glukoz üretimi (glukoneogenesis) ve periferel doku glukoz alım ve kullanımı arasındaki balansı ifade eder. İnsülin, bu metabolik eşitliğin en önemli düzenleyicisidir. Açlık durumunda, düşük insülin düzeyi ve orta dereceli yüksek serum glukagon düzeyi ile, hepatik glukoneogenesis ve glikojenoliz ile glukoz üretimi artar. Aynı zamanda, iskelet kası ve adipöz doku gibi insülin sensitif dokularda glukoz alımı azalır, aminoasitler ve lipoliz ile elde edilen serbest yağ asitleri glukoneojenik prekürsörler olarak rol alırlar. Normal koşullarda, pankreatik α – hücreleri yalnızca egzersiz sırasında plazma glukoz ve insülin düzeyleri düşüken glukagon sekrete ederler. Ancak, açlık hali ve DM’de postprandiyal olarak da glukagon düzeyleri artar ve hepatik glikojenoliz ve glukoneogenesisi uyarır. Sağlıklı bireylerde, fizyolojik hiperinsülinemi, glukoneogenesisi %20 oranında glikojenolizi ise tamamen baskılar (114, 115). İnsülin, bir anabolik hormon olarak karbonhidrat ve yağ depolanmasını ve protein sentezini uyarır. Postprandiyal glukozun büyük kısmı insülin ile uyarılan glukoz alımı ile birlikte özellikle iskelet kası tarafından kullanılır. Özellikle beyinde glukoz kullanımı insülin bağımsızdır. Adipositlerden salınan leptin, resistin ve adiponektin vb, myositler ve kemik dokudan salgılanan faktörler glukoz hemostazisini etkiler (13, 116).

İnsülin, pankreas β –hücrelerince üretilen, ilk olarak tek zincirli 86 aminoasit prekürsör polipeptid olan preproinsülin olarak sentez edilir. Çeşitli proteolitik süreçler sonrasında amino terminal sinyal peptidi ortadan kaldırılır, proinsülin meydana gelir. Proinsülin’in internal 31 rezidü fragmanının ortadan kaldırılması ile C–peptid ve disülfid bağları ile bağlı insülin A ve B zincirleri oluşur. İnsülin ve C–peptid β –hücrelerde birlikte depolanır ve salınır. C–peptid, serumda insüline göre daha yavaş metabolize olur ve insülin sekresyonunun ve hipoglisemide endojen veya ekzojen insülin kaynağını belirleme açısından belirteç olarak kullanılır (13, 117).

Aminoasitler, ketonlar, çeşitli besin kaynakları, gastrointestinal peptidler ve nörotransmitterler pankreatik β – hücrelerden insülin sekresyonunu etkileyebilirken, en önemli insülin sekresyon regülatörü glukozdur. Glukoz ile düzenlenen insülin

sekresyonunun hız kısıtlayıcı basamağı glukokinaz ile olan glukoz fosforilasyonudur. Glikoliz'de glukoz – 6 – fosfat metabolizması sonrasında ortaya çıkan adenosin trifosfat (ATP) ile ATP duyarlı potasyum kanalları (K^+ kanalları) inhibe olur. Potasyum kanalları inhibisyonu ile β – hücre depolarizasyonu indüklenir, voltaj bağımlı kalsiyum kanalları açılır, kalsiyum hücre içine akışı sağlanır ve insülin sekresyonu stimule olur . İnsülin sekresyonu iki fazda gerçekleşir; birinci fazda hızlı cevap, ikinci fazda ise uzamış cevap meydana gelir. Birinci fazda olan insülin cevabındaki bozukluk Tip 1 DM ve Tip 2 DM'nin en erken görülen patolojisidir. Serum glukozu açlık düzeyinin üzerinde olması halinde glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve glukoz bağımlı insülinotropik peptid (GIP), siklik adenosin monofosfat (cAMP) üretimi ile β -hücreler üzerine spesifik reseptörlerine bağlanarak insülin sekresyonunu uyarır (118). İncretin hormonlar, ayrıca glukagon üretimi ve sekresyonunu baskılar (13).

İnsülin, portal venöz sistem içerisine sekrete edilir ve endojenöz hepatik glukoz üretimi ve artmış hepatik glukoz alımını baskılar. İnsülin'in %50'lik büyük kısmı karaciğerden ilk geçişinde burada yıkılır. Metabolize olmayan insülin, sistemik sirkülasyona geçer ve iskelet kası ve adipöz doku gibi spesifik periferik hücre reseptörlerine bağlanır. Sonrasında intrinsik tirozin kinaz aktivitesi stimule olur, reseptör otofosforilasyonu meydana gelir (119).

Patolojik olarak, pankreatik adacık hücreleri lenfositlerle infiltre olur (insülitis). Otoimmün süreçte, adacık hücre antikorları, adacık hücrelerde aktive lenfositler, T-lenfositlerin proliferasyonu ve sitokinlerin salınımı ile meydana gelen insülitis mevcuttur. Tip 1 DM'de β -hücre destrüksiyonu CD8+ T-hücreler aracılı sitotoksikite ile oluşur (120, 121).

İnsülin direnci ve anormal insülin sekresyonu Tip 2 DM'nin gelişiminde merkezi rolü üstlenir. β -hücre disfonksiyonu ile insülin sekresyonu azalır, vücudun fizyolojik glukoz düzeyi sağlama kapasitesi bozulur (122-124). Maksimal insülin sekresyonu ve nonglukoz uyarıya karşı insülin yanıtının hiperglisemik durum tarafından potansiyelizasyonu ciddi şekilde azalır ve Tip 2 DM'lerde proinsülin/insülin (C-peptid) oranı yüksektir (125, 126).

Tip 1 DM, genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin etkileşmesi sonucu ortaya çıkan, pankreatik β -hücrelerde destrüksiyon ve insülin eksikliğine neden olan durumdur. Tip 1 DM her yaşta gelişebilir. Çoğu Tip 1 DM (hepsinde değil)'de adacık hücre otoimmünitesi bulguları mevcuttur. İki veya daha fazla otoantikörün bulunması evre-1 Tip 1 DM'de görülür, ancak evre-1'de normoglisemi mevcuttur. Evre-2'de ise, devam eden otoimmünite sonucu disglisemi mevcuttur. Evre-3'te, hiperglisemi görülür (127, 128).

2.2.6. Genetik

Tip 1 DM, majör sorumlu gen olarak kromozom 6 insan lökosit antijeni (HLA) olarak gösterilmektedir. Tip 1 DM çoğu vakada HLA DR3 ve/veya DR4 haplotipleri mevcuttur (129, 130).

Tip 2 DM'ye neden olan genetik yatkınlık tam olarak aydınlatılamamıştır. Peroksizom proliferatör aktive edici reseptör- γ (PPAR- γ), çinko transporterı, kalpain 10, içe doğrultulmuş potasyum kanalları (Kir) ve IRS geni gibi genetik polimorfizmler Tip 2 DM ile ilişkilendirilmiştir (131, 132).

MODY 1, MODY 3 ve MODY 5; HNF-4 α , HNF-1 α ve HNF-1 β 'da görülen mutasyonlara bağlı ortaya çıkar. Transkripsiyon faktörleri karaciğer, pankreatik adacık hücreleri ve böbrekte eksprese olur. Bu faktörler, özellikle adacık hücre gelişimini etkiler. MODY 2, glukokinaz geni mutasyonu sonucu oluşur. MODY 4, pankreatik ve duodenal homeobox 1 (PDX-1)'de mutasyon sonucu oluşan nadir bir genetik varyanttır (107). Homozigot inaktive edici mutasyonlar pankreatik ageneziye, heterozigot mutasyonlar DM'ye neden olur (133).

2.2.7. Diyabet ve Metabolik Durum

İnsülin direnci, özellikle kas, karaciğer ve adipöz dokuda insülinin azalmış aktivitesi Tip 2 DM'nin en temel özelliğidir ve bu durum genetik yatkınlık, obezite ve metabolik inflamasyonun sonucudur. Tip 2 DM'de hem insülin etkinliği hem de insülinin etki gücü azalmıştır, bu durum da glukoz kullanımında azalmaya neden olur (122). İnsülin duyarlı dokularda insülin direnci sonucunda bozulmuş glukoz kullanımı meydana gelir, artan glukagon düzeyleri ile birlikte hepatik glukoz artırımına neden olur. Hepatik glukoz düzeyleri artırımı ön planda APG düzeylerini artırır, azalmış periferik glukoz kullanımında bozukluk da postprandiyal hiperglisemi ile sonuçlanır (13). Hiperinsülinemi, ateroskleroz gibi diyabet aracılı durumların ortaya çıkmasına neden olur. DM'de görülen dislipidemi sonucu aterojenik LDL düzeyleri artar, hiperglisemi, oksidatif stres ve inflamasyon artışı da aterogeneizde etkilidir (113).

Santral ve visseral obezite ile Tip 2 DM'ye yol açan patojenik sürecin sorumlusu beyaz yağ dokusu yanında ek olarak insan vücudunda daha fazla termojenik kapasitesi mevcut olan kahverengi yağ dokusu bulunmaktadır (134). Artan adiposit kitlesi ile birlikte artan serbest yağ asitleri düzeyine ek olarak adipöz doku ürünleri de artar. Adipokinler, kilo, iştah ve enerji tüketimini düzenleme yanında insülin duyarlılığı üzerine de etkilidir (13). İnsülin duyarlılaştırıcı peptid olan adipositlerden üretilen adiponektin düzeyi obezitede azalmış olarak bulunur ve bu durumun hepatik insülin direncine neden olduğu düşünülmektedir (135).

Tip 2 DM'de, normal glukoz toleransını sürdürmek için insülin sekresyonu, insülin direncine yanıt olarak ilk aşamada artar. Tip 2 DM başlangıç aşamasında, diğer nonglukoz sekratogoglarına yanıt korunmuştur, ancak genel β -hücre fonksiyonları %50 oranında azalmıştır (136). Proinsülininden itibaren olan aşamalarda meydana gelen anormallikler Tip 2 DM'de proinsülin sekresyonunun artışı ile sonuçlanır. Sonuç olarak progresif insülin sekresyon defekti gelişir (13). Glisemik kontrolde iyileşme genel olarak adacık hücre fonksiyonlarında da iyileşme gösterir. Ek olarak, serbest yağ asitleri düzeyinde artış ve sistemik ve lokal proinflamatuvar sitokinlerin salınımında artış adacık hücre fonksiyonlarında kötüleşmeye neden olur (13, 137).

Tip 2 DM’de, karaciğerde insülin direnci gelişimi hiperinsülinemi aracılı glukoneogenez supresyonunda yetersizliğe neden olur. Bunun sonucunda postprandiyal durumda açlık hiperglisemisi ve hepatik glikojen depolarında azalma meydana gelir (138). Adipöz dokuda insülin direncinin sonucu olarak, lipolizde ve adipöz dokudan serbest yağ asitleri salınımında artış olur ve bu durum hepatik dokuda hepatositlerde metabolizma sonrasında VLDL –trigliserit sentezi ve karaciğerden sekresyonunda artışa neden olur (139). Bu durum, Tip 2 DM’de görülen dislipidemiden (artan trigliserit, LDL ve azalan HDL düzeyleri) sorumludur. Dislipidemi sonucunda hepatik steatoz gelişimi MASH gelişimine neden olabilir (13, 55).

İnsülin direncinde, akantozis nigrikans, hirsutizm, akne ve oligomenore gibi hiperandrojenizm bulguları en sık rastlanan fizik muayene özellikleridir. Erişkinlerde insülin direnci iki sendrom halinde değerlendirilebilir. Tip A, genç kadınları etkileyen ciddi hiperinsülinemi, obezite ve hiperandrojenizm özellikleri ile karakterizedir (13). Tip B, özellikle orta yaş kadınları etkileyen, ciddi hiperinsülinemi, hiperandronejizm özellikleri ve otoimmün hastalık özellikleri ile karakterizedir. Tip A insülin direnci sendromunda insülin sinyal yolağında defekt varken Tip B insülin direnci sendromunda insülin reseptörüne karşı otoantikörler mevcuttur (140). Ek olarak henüz patogenezi net olarak anlaşılamamış tirozin kinaz aktivitesinde bozulma olan Tip C insülin direnci sendromu mevcuttur (141).

2.2.8. Diyabet Komplikasyonları

Diyabet ilişkili komplikasyonlar birçok organ sistemini etkiler ve hastalık ilişkili majör mortalite ve morbiditen sorumludur. Diyabet ilişkili komplikasyonlar, vasküler ve nonvasküler komplikasyonlar olarak ikiye ayrılır. DM vasküler komplikasyonları da kendi içinde mikrovasküler (retinopati, nöropati ve nefropati) ve makrovasküler (kronik kalp hastalığı, periferik arteriyel hastalık ve serebrovasküler hastalık) olarak ikiye ayrılır (142). Nonvasküler komplikasyonlar ise; enfeksiyonlar, cilt değişiklikleri, işitme kaybı, demans riskinde artış ve bilişsel fonksiyonlarda bozulmadır (13).

Hem Tip 1 hem de Tip 2 DM’de mikrovasküler komplikasyonlar kronik hipergliseminin sonucudur (13). Tip 2 DM hastalarında kronik kalp hastalığı olayları ve mortalite 2 – 4 kat daha fazladır ve APG, postprandiyal glukoz düzeyleri ve HbA_{1c} düzeyleri ile koreledir (143).

Kronik hiperglisemi ileri glikozilasyon son ürünleri (AGEs; pentozidin, glukozepan, karboksilmetililizin vb) gelişimine neden olur, spesifik hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanır ve/veya intra ve ekstrasellüler proteinlerin nonenzimatik glikozilasyonu proteinlerde çapraz bağlanma, glomerüler disfonksiyon, endotelial disfonksiyon, değişken ekstrasellüler matriks kompozisyonu ve ilerleyici aterosklerozise neden olur (144). Dolaşımda bulunan AGEs düzeyleri özellikle renal yetmezlik durumunda artar (145). Hiperglisemi ile indüklenen AGEs üretimi pankreasta birikime neden olur inflamatuvar kaskadlar ve oksidatif stres aracılı β -hücre toksisitesini artırır (146). Myokard dokusu ve renal tübüler epitelyum gibi çeşitli dokularda sodyum glukoz ko-transporter-2 (SGLT2) inhibisyonu ile sellüler glukoz girişinde azalma kronik kalp hastalığı olaylarını azaltır, ek olarak renoprotektif etki sağlar (147). Büyüme faktörleri, bazı diyabet ilişkili mikrovasküler komplikasyonların gelişiminde önemli role sahip olabilir. Myokard infarktüsü (MI) ve stroke dahil diyabet ilişkili makrovasküler komplikasyonlar glukoz ilişkili mekanizma nedenli olmakla birlikte komplikasyon gelişiminde dislipidemi, hipertansiyon ve insülin direnci de rol alır (148).

Ciddi görme kaybı birincil olarak ciddi maküler ödem ve yeni damar formasyonu oluşumu ile progresif diyabetik retinopatinin sonucudur. Diyabetik retinopati, proliferatif ve nonproliferatif olmak üzere iki evreye ayrılır. Nonproliferatif diyabetik retinopatide retinal vasküler mikroanevrizma, blot hemorajiler ve atılmış pamuk manzarası görülür. Nonproliferatif retinopati patofizyolojik mekanizmasında, retinal perisitlerin kaybı, artmış retinal vasküler permeabilite, retinal kan akışında değişiklik ve anormal retina mikrovasküler değişikliklerin retinal iskemiye yol açması sonucu oluşur (149). Retinal hipoksemi sekonder görülen neovaskülarizasyon proliferatif diyabetik retinopatinin önemli bir bulgusudur (150). Neovaskülarizasyon optik sinir ve/veya makula etrafında oluşur ve kolay rüptüre olur, vitröz hemoraji, fibrozis ve retina dekolmanına neden olur. Retinopati gelişiminin en önemli prediktörleri, DM süresi ve glisemik kontrol derecesidir (13, 151).

Diyabetik nefropati, kronik böbrek hastalığı (KBH) ve renal replasman tedavisi gerektiren son dönem renal yetmezlik (SDRY) nedenidir. DM bulunan KBH hastalarında kardiyovasküler risk artmıştır. Diyabetik nefropati bulunan vakalarda genellikle diyabetik retinopati de gözlenmektedir. Kronik hiperglisemi nedenli büyüme faktörleri, anjiyotensin II, endotelin ve AGEs gibi çözünebilir faktörler üzerine olan etki; renal mikrosirkülasyonda hemodinamik değişiklikler (glomerüler hiperfiltrasyon ve hiperperfüzyon, artmış glomerüler kapiller basınç), glomerülde yapısal değişiklikler (ekstrasellüler matrikste artış, glomerüler bazal membranda kalınlaşma, mezengiyal ekspansiyon ve fibrozis) diyabetik nefropatide patofizyolojik temeli teşkil eder (13, 152). Sigara, genetik ve çevresel faktörler diyabetik nefropati ilerlemesinde ve renal fonksiyonların gerilemesinde etkili faktörlerdir (153). DM tanısı sonrası ilk yıllarda glomerüler hiperperfüzyon ve renal hipertrofi meydana gelir ve glomerüler filtrasyon hızında (GFR)'de artış meydana gelir. DM tanısı sonrası ilk 5 yıl içerisinde glomerüler bazal membranda kalınlaşma, glomerüler hipertrofi ve mezengiyal ekspansiyon ile GFR normal düzeylere geri döner. Tip 1 DM tanısından 5–10 yıl sonrasında düşük dereceli albüminüri başlar (154). ADA'nın albüminüri tanımına göre, spot idrarda albümin/kreatinin oranının persistan olarak > 30 mg/gün olmasıdır (9). DM'li hastalarda albüminüri başlangıcında, iyileştirilmiş glisemik kontrol veya anjiyotensin–aldosteron sistem blokajı, SGLT2 inhibitör tedavisi ile albüminüri gerileyebilir. Diyabetik böbrek hastalığı (DM veya DM nefropatiye sekonder KBH gelişimi) tanımı, hem Tip 1 DM hem de Tip 2 DM hastalarında persistan olarak > 30 mg/24 h albüminüri veya albümin/kreatinin oranı (ACR) > 30 mg/gün bulunması ve $GFR < 60$ ml/dk/1.73 m² bulunması durumudur (155, 156). Tip 1 ve 2 DM'de tip 4 renal tübüler asidoz (hiperkalemi ve asidemi ile karakterize) görülebilir (157). DM tanılı hastalar, radyokontrast ilişkili nefrotoksisite riski taşır. DM tanılı hastalarda, radyokontrast maruziyeti ve sonrasında gerekli hidrasyon sağlanmalı, serum kreatinin işlemden 24–48 saat sonra takip edilmeli, metformin tedavisi işlem öncesi kesilmelidir (158).

Diyabetik nöropati, uzun süre tanılı Tip 1 ve Tip 2 DM hastalarının %50'sinde gelişmekte olup diffüz nöropati (distal simetrik polinöropati ve/veya otonomik nöropati), mononöropati ve/veya radikülopati/poliradikülopati ile karakterizedir. Diğer diyabet komplikasyonları gibi nöropati gelişimi diyabet süresi ve glisemik kontrol

düzeyi ile yakın ilişkilidir. Ek olarak BKİ ve sigara öyküsü ek risk faktörlerini teşkil eder. Serebrovasküler hastalık varlığı, trigliserit düzeylerinde artış ve hipertansiyon da diyabetik periferik nöropati ile ilişkilidir. Hem myelinli hem de myelinsiz sinir liflerinde kayıp oluşur. Diyabetik nöropatinin en sık görülen formu distal sensöryel kayıp ve ağrı ile prezente olan distal simetrik polinöropatidir. Ağrı tipik olarak alt ekstremiteden başlar, dinlenme halinde ortaya çıkar, özellikle geceleri semptomlarda artış olur. Akut diyabetik nöropati < 12 ay süre ile gelişir. Tip 1 DM’li hastalarda tanıdan 5 yıl sonra, Tip 2 DM’li hastalarda ise tanıdan hemen sonra distal simetrik polinöropati için tarama gerekir (13, 159).

Uzun süredir Tip 1 ve 2 DM tanısı olan hastalarda parasempatik (kolinergik) ve sempatik (adrenergik) sistemlerde otonomik disfonksiyon bulguları ortaya çıkabilir. DM ilişkili otonomik nöropati, kardiyovasküler, gastrointestinal, genitoüriner ve metabolik sistemlerde tutulum yapabilir. Kardiyovasküler otonomik nöropatide, istirahat taşikardisi ve ortostatik hipotansiyon oluşabilir. Ek olarak DM ilişkili otonomik nöropatide gastroparezis ve mesane disfonksiyonu görülebilir (13, 160).

Mononöropati (izole kraniyal veya periferik sinirlerde disfonksiyon), ağrı ve motor kas güçsüzlüğü ile ortaya çıkan DM’de polinöropatiye göre daha az görülen komplikasyondur (161).

Uzun süredir Tip 1 ve 2 DM tanısı olan hastalarda gastrointestinal ve genitoüriner motilite ve fonksiyonlar etkilenebilir. Gastrointestinal sistemde en sık olarak gastroparezis (gecikmiş gastrik boşalma) ve değişken barsak motilitesi (konstipasyon veya diyare) görülür. Diyabetik gastroparezi, otonomik sinir sistemi, nöronlar ve Cajal interstisyel hücrelerinde koordinasyon kaybı ve disfonksiyon sonucu oluşur (162). Diyabetik otonomik nöropati sonucu genitoüriner sistemde sistopati ve kadın seksüel disfonksiyonu görülebilir. Ek olarak erkeklerde erektil disfonksiyon ve retrograd ejakülasyon görülebilir (163).

DM tanılı hastalarda, periferik arter hastalığı, koroner arter hastalığı, MI ve kronik kalp yetmezliği riskinde 1–5 kat artış mevcuttur. Ek olarak DM tanılı hastalarda, serebrovasküler hastalık ve inme riskinde 3 kat artış mevcuttur (13). Diyabette

kardiyovasküler morbidite ve mortalitede artış hiperglisemi, dislipidemi, hipertansiyon, obezite, azalmış fiziksel aktivite ve sigara içiciliği ile artış gösterir. Ek olarak KBH tanılı hastalarda, anormal trombosit sayılarında, inflamasyon marker artışında ve endotelial disfonksiyonda da risk artış gösterir. DM'de görülen en sık dislipidemi formu hipertrigliseridemi ve azalmış HDL düzeyleridir. DM'nin kendisi LDL düzeyini artırmaz ancak Tip 2 DM'de LDL partikülleri daha kolay glikozile olması ve okside olması nedeni daha aterojeniktir. Hipertansiyon, serebrovasküler hastalık, nefropati ve retinopati gibi DM'de görülen komplikasyonları artırır. DM'de tansiyon regülasyon hedefi <140/90 mmHg iken daha genç vakalarda veya kardiyovasküler risk faktörü olanlarda hedef < 130/80 mmHg'dir (164, 165).

DM'de, ayak ülserleri ve enfeksiyonları morbiditenin majör kaynaklarından. Bu hastalıkların DM'de insidansının artma nedenleri, nöropati, periferik arter hastalığı ve geç yara iyileşmesidir. Otonomik nöropatide, anhidrozis ve ayakta yüzeysel kan akımı dinamiğinde değişiklik sonucunda ciltte kuruluk ve fissür formasyonu oluşabilir, bu da enfeksiyonlara yatkınlık oluşturur. Ayak ülserleri veya amputasyon açısından risk faktörleri; erkek cinsiyet, >10 yıl diyabet tanısı bulunması, periferik nöropati, ayak yapısında anormallik, periferik arter hastalığı, sigara öyküsü, öncesinde ülser veya amputasyon öyküsü bulunması, görmede bozukluk, kötü glisemik kontrol ve özellikle diyaliz olmak üzere diyabetik nefropatidir (166, 167).

DM'de enfeksiyonlarda ve enfeksiyonların ciddiyetinde artış görülür. Hücre aracılı immünite, hiperglisemi ilişkili fagosit disfonksiyonu ve bozulmuş vaskülarizasyon nedenlerdendir (168). Hiperglisemi, Candida ve diğer fungal türlerin kolonizasyonunda artışa neden olur. Rinoserebral mukormikozis, safra veya üriner sistemde amfizematöz enfeksiyonlar, malign invaziv otitis eksterna gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilir (13). Pnömoni, üriner sistem enfeksiyonları, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları diyabetik popülasyonda sık olarak görülmektedir. Ek olarak DM tanılı hastalarda postoperatif yara yeri enfeksiyonları riskinde artış mevcuttur (169).

2.3. ATEROSKLEROZİS

2.3.1. Aterosklerozis Vasküler Biyolojisi

Aterosklerozis, inflamatuvar bir hastalıktır, MI ve inmenin major manifestasyonu olması nedeniyle dünyada başlıca mortalite nedenleri arasındadır. Yaygın olarak “arteryel sertleşme” olarak isimlendirilmekle birlikte, Grek dili kökeninde athere– “yulaf lapası” ve –sklerosis ise “sertleşme” anlamına gelmektedir. Kronik inflamasyon aterosklerotik süreci kontrol eder ve vasküler duvar hücrelerinde meydana gelen değişiklikler sonucunda hastalığın trombotik komplikasyonlarının ortaya çıkmasına neden olur.

Aterosklerotik lezyonlar, birincil olarak geniş ve orta çaplı elastik ve muskuler arteryel yapılarda meydana gelir; kalp, beyin ve ekstremitelerde iskemik süreç sonucunda enfarktlara neden olur (170).

Aterosklerotik plaklar yıllar içinde meydana gelir, ancak aterosklerotik plak gelişiminin aksine aterosklerotik hastalık trombotik komplikasyonları semptom vermeksizin aniden gelişebilir (171, 172). Akut koroner sendromlar plak aktivitesi, trombojenisite ve iyileşme süreçlerini içeren aterosklerotik plak rüptüründen veya süperfisyonel erozyonlardan gelişir (173). Akut koroner sendrom gelişim süreci aterosklerotik plağın instabilite (aktivasyon) ve iyileşme (pasivasyon) arasındaki denge ile şekillenir (171).

2.3.1.1. Normal Arteryel Yapı

Normal arteryel duvar yapısı üç tabakadan oluşur; arteryel lümene en yakın bulunan “intima” tabakası, ortada “media” tabakası ve dış katmanda “adventisya” tabakası. Tek katlı endotelyal hücre tabakası intimal yüzeyi kaplar ve kan ve vasküler duvar tabakası arasındaki metabolik aktif bariyeri oluşturur. Normal arteryel yapıda media tabakası en kalın tabakayı oluşturur. İnternal ve eksternal elastik lamina orta tabakayı intima ve adventisyadan ayırır. Media tabakasında yumuşak kas doku hücreleri ve ekstrasellüler matriks bulunur ve damar yapının kontraktıl ve elastik fonksiyonlarını yerine getirir.

Arteriyoller kasılma ve gevşeme ile vasküler rezistansı ve dolaylı olarak vasküler kan akışını değiştirir.

Endotelyum; yapısal, metabolik ve sinyalizasyon fonksiyonları ile vasküler duvar hemostazisinin sürdürülmesinde rol alır. Normal endotelyumda üretilen antitrombotik moleküller pıhtılaşmayı engeller ve fibrinolizisi sağlar. Endotelyal hücreler, arteriolar rezistansı ve luminal kan akışını değiştiren NO ve prostasiklin gibi vazodilatörleri ve endotelin gibi vazokonstriktörleri salgılayarak media tabakası altında bulunan yumuşak kas doku hücrelerindeki kontraksiyonu kontrol eder. Endotelyal hücreler ek olarak immün yanıt üzerinde de etkilidir. Patolojik bir stimulasyon yokluğunda sağlıklı arteryel endotelyal hücreler lökosit adezyonuna ve lokal inflamasyona karşı koyar. Özet olarak; normal endotelyum, hemostatik vazodilatatör ve antiinflamatuvar özellikleri ile protektif ve nontrombojenik bir yüzey sağlar, ek olarak büyük moleküllere karşı geçirgen değildir, trombozis ve lökosit adezyonuna direnç sağlar (174).

Normal musküler arterlerin medial tabasında bulunan vasküler yumuşak kas hücreleri hem kontraktıl hem de sentetik özelliklere sahiptir. Çeşitli vazoaktif maddeler kontraktıl fonksiyonları modüle eder ve bu süreç vazokonstriksiyon veya vazodilatasyon ile sonuçlanır. Ek olarak, yumuşak kas hücreleri, kollajen, elastin ve proteoglikanları sentezler. Yumuşak kas hücreleri, IL-6 ve TNF- α sentezler.

2.3.1.2. Aterosklerotik Arteryel Yapı

Ateroskleroziste en erken görülebilen lezyon yağlı çizgilenmedir (fatty streak). Endotelyal disfonksiyon, subendotelyal aralığa lipoproteinlerin girişi ve modifikasyonu, lökositlerin birikmesi ve köpük hücre formasyonu gelişimi yağlı çizgilenmenin patolojik belirteçleridir. Sonrasında yumuşak kas hücrelerinin intima tabakasına doğru göçü ile ekstrasellüler matriks bölünür ve değişen matriks sentezi ortaya çıkar. Fibröz başlık lipid çekirdek formasyonunu içerir. Hemodinamik stres ve ekstrasellüler matriks degradasyonu fibröz başlık rüptürünü artırır ve trombüs formasyonu oluşur (175).

Aterogenezisin primer olayı, arteriyel endotelyumda hasar gelişmesidir. Normal laminer yüzeysel güç, endojenöz vazodilatör, trombosit agregasyon inhibitörü ve antiinflamatuvar özellikte olan endotelial NO sentezine neden olur. Sigara içiciliği, anormal lipid düzeyleri ve diyabet gibi durumlarda endotelial ROS üretimi ve süperoksit anyon üretimi artar, aterosklerozis ve endotelial disfonksiyon gelişir (176).

Artmış endotelial permeabilite sonucunda LDL'nin intima tabakasına girişi artar. LDL, subendotelial aralıkta ekstrasellüler matriksteki proteoglikanlara bağlanarak birikime uğrar. Oksidatif stres lokal sitokin salınımını artırır. Bu sitokinler adezyon molekülleri ekspresyonunu artırır, lökositlere ve kemoatraktan moleküllere bağlanır ve intimaya direkt lökosit migrasyonuna neden olur. Scavenger reseptörleri, modifiye lipoprotein partiküllerinin alımını düzenler ve köpük hücre formasyonu oluşumuna neden olur. Yumuşak kas hücreleri, media tabakasından intima tabakasına göç eder, intimal kalınlık artar (177). Hipertansiyon, aterosklerozis açısından majör risk faktörüdür, ileri evrelerde yumuşak kas hücreleri tarafından üretilen LDL bağlayıcı proteoglikanların intima tabakasında birikimi ile lipoprotein retansiyonunu presipite eder (178).

Lökositlerin damar duvarı yapısında birikimi aterogenezin anahtar basamağıdır. Bu süreç, lökosit adezyon molekülleri (LAMs) ekspresyonu ile meydana gelir. İnflame aterosklerotik plak içerisinde iki majör LAM mevcuttur: immunglobulin gen süperailisi (vasküler hücre adezyon molekülü-1 [VCAM-1] ve intrasellüler adezyon molekülü-1 [ICAM-1]) ve selektinler (179).

Monositlerin intima tabakasına penetrasyonu sonrasında monositler makrofajlara dönüşürler ve lipoproteinlerin köpük hücre yapısına dahil olmalarını sağlarlar. Aterogenezis sırasında ölü köpük hücrelerin klirensi yetersizdir (174).

Özet olarak, aterosklerotik plak yapısı, ekstrasellüler lipid partikülleri, köpük hücreleri ve debristen oluşan arteriyel duvar intima tabakasında birikir ve lipid veya nekrotik çekirdek formunu alır. Çekirdek yapı, kollajen zengin matriks ve endotelial hücrelerle çevrili yumuşak kas hücreleri (fibröz başlık) ile çevrilidir. İnflamatuvar hücreler lezyonu infiltre ederler ve plak progresyonu ve trombozisi de içeren akut koroner sendroma neden olur. Plak rüptürü, nekrotik çekirdeği saran fibröz başlıkta fissür olduğu zaman

trombojenik özellikteki çekirdek yapının kan akışına maruz kalması sonrasında oluşur (171).

2.3.2. Aterosklerozis Risk Faktörleri

Aterosklerozis risk faktörleri arasında; majör risk faktörlerinde ileri yaş, erkek cinsiyet ve genetik yatkınlık (erkeklerde <55 yaş kadınlarda ise <65 yaş koroner kalp hastalığı öyküsü) yer alır. Ek olarak, dislipidemi, sigara içiciliği, hipertansiyon, DM, sedanter yaşam ve obezite risk faktörleri arasındadır. Lipoprotein partikül [Lp(a)] ve CRP ateroskleroziste inflamasyon markerları olarak kullanılmaktadır (174, 180).

Genetik predispozisyon aterosklerozis açısından majör risk faktörüdür. Koroner arter hastalığı ve MI arasındaki en güçlü ilişki kromozom 9p21.3'te yer alır (181). Proprotein konvertaz subtilisin/kexin tip 9 (PCSK9) enzimini kodlayan gende oluşan mutasyon sonucu hücre yüzeylerinde LDL reseptör düzeyleri değişir, LDL klirensi artar, kanda LDL konsantrasyonu azalır. PCSK9 varyantlarında fonksiyon kaybı sonucunda aterosklerotik olaylardan koruyuculuk gösterilmiştir (182). PCSK9 inhibitörlerinden Evolocumab'ın LDL kolesterol düzeyini %18'ten %66'ya kadar ve Alirocumab'ın %36.3'ten %61'e kadar düşürdüğü gösterilmiştir (183, 184). PCSK9 karaciğerde hem üretilir hem de metabolize olur. Steatozis düzeyi arttıkça hepatik PCSK9 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (185). PCSK9'un MASLD ve MASH progresyonu ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (186).

Serumda bulunan LDL düzeyinin artması ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı riskinde artış ile ilişkilidir. LDL düzeyleri arttığında LDL subendotelial boşlukta birikebilir ve intima tabakasında hasarla aterosklerotik lezyonlar oluşur. HDL düzeylerinde artış ise ateroskleroza karşı koruyucudur. Serum kolesterol düzeylerinin diyet veya farmakolojik tedavi ile düşüşü kardiyovasküler olaylarda azalma sağlar (187).

Sigara içiciliği aterosklerozis ve iskemik kalp hastalığına neden olabilir. Sigara içiciliği LDL'nin oksidatif modifikasyonu, HDL düzeylerinde düşüş, artan oksidatif stres ve doku hipoksisi sonucu gelişen endotelial disfonksiyon, trombosit adezyonunda artış,

LAMs ekspresyonunda artış, nikotin tarafından sempatik sinir sisteminin uygunsuz aktivasyonu ve karbon monoksit ile hemoglobindeki oksijenin eksilmesi durumları ile aterosklerotik lezyonu artırır (188).

Sistolik veya diyastolik kan basıncında artış aterosklerozis, koroner kalp hastalığı ve inme gelişimi riskini artırır. Yükselen kan basınçları vasküler endotelyumda hasar oluşturur ve vasküler duvarın lipoproteinlere geçirgenliği artar. Hipertansif arteryel yapıda siklik sirkumferansiyel akımda artış olur, yumuşak kas hücrelerinde proteoglikan sentezinde artış olur ve LDL'ye bağlanma artar, LDL partiküllerinin intimada akümüasyonu artar. Anjiyotensin II hipertansiyon mediyatörüdür, sadece vazokonstriksiyon etkisi yoktur, aynı zamanda oksidatif stres (NADPH oksidaz aktivasyonu ile superoksit anyonu oluşur) stimülatörüdür. Hipertansiyon ayrıca, prooksidan ve inflamatuvar durumla aterosklerozise neden olur (189).

Kadınlarda östrojen ateroprotektif etkilidir. Premenapozal kadınlarda fizyolojik östrojen düzeyleri, HDL'de artışa ve LDL'de düşmeye neden olur (190).

2.3.3. Aterosklerozis Komplikasyonları

Aterosklerotik plak, vasküler yapı boyunca homojen olarak uzanmaz. Öncelikle abdominal aorta dorsal yüzeyde ve proksimal koroner arterlerde, sonrasında popliteal arterlerde, inen torasik aortada, internal karotid arterlerde ve renal arterlerde oluşur. Kalsifikasyon, rüptür, hemoraji ve embolizasyon gibi aterosklerotik plak komplikasyonları kan akışında akut restriksiyon ve vasküler yapı geçirgenliğinde değişkenlik ile ilişkilidir (174).

Aterosklerotik plak kalsifikasyonu, fragilite artışı ile ilişkilidir. Aterosklerotik plak rüptür veya ülserasyonu plağın prokoagülan maddelere maruziyetine yol açar ve o bölgede trombüs formasyonu oluşur. Plak içi hemoraji fibröz başlık veya mikrovasküler yapılarda rüptüre yol açar ve intramural hematoma kan akışında restriksiyon oluşturur. Aterom plağında fragmanların embolizasyonu ile distal vasküler yapılarda hasar oluşabilir. Fibröz plak, artan basınç ile medial tabakaya baskı uygular ve atrofi ile

elastik doku kaybı ile arteryel yapı ekspansiyonu bozulur ve anevrizma formasyonu oluşur. Plak içinde mikrovasküler yapıların gelişmesi ile plak içi hemoraji gelişebilir ve lökosit migrasyonu meydana gelebilir (174, 191).

2.3.4. Aterosklerozisin Diabetes Mellitus ve Metabolik Sendrom ile İlişkisi

Diyabetik hastalarda, koroner arter hastalığı, inme ve periferik arter hastalığı gibi aterosklerozis ilişkili komplikasyonlarda 3–5 kat arasında artış gösterilmiştir. DM’de, diyabetik makroanjyopati, DM sekonder aterosklerozis, serebral vasküler hastalıklar, iskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı, hastalarda hayat kalitesini etkiler ve DM tanılı hastalarda ölümün majör nedenlerindendir (192, 193).

Diyabetik hastalarda, dislipidemi ve lipoproteinlerin non–enzimatik glikasyonu yoluyla aterosklerozise yol açabilir, ek olarak protrombotik yatkınlık ve antifibrinolitik durum oluşur. DM tanılı hastalarda, oksidatif stres glukoz otooksidasyonu, glikasyonda artış, glutasyon indirgenme yolağında bozulma, polyol yolağında iyileşme ile artar. Diyabetik hastalarda sıkı serum glukoz kontrolü retinopati ve nefropati gibi mikrovasküler komplikasyon riskini azaltır. İntensif serum glukoz düşüşü kardiyovasküler olayların insidansını azaltır. Diyabetik hastalarda hipertansiyon ve dislipidemi tedavisi kardiyak ve serebrovasküler komplikasyonlarda düşüş meydana getirir (192).

İnsülin, endotelyumdan NO üretimini uyarır; vazodilatasyon, artmış kan akışı ve iskelet kasında glukoz düzeyini regüle eder. Glukotoksisite, lipotoksisite ve inflamasyon ile insülin direnci ve endotelyal disfonksiyonda artış olur. Metabolik sendrom durumu diyabetik ve nondiyabetik hastalarda yüksek riskte aterosklerozis ile ilişkilidir. Metabolik sendromda aşikar diyabet gelişmeden de aterogenezis presipite olur (191, 194, 195).

2.4. ENDOTELYAL DİSFONKSİYON

2.4.1. Normal Endotel Fonksiyonu

Arteriyel duvar endotelial hücreleri vasküler tonusu regüle eden vazoaaktif maddeler üretir. Endotelyumdan üretilen vazodilatör maddeler, NO, prostasiklin ve endotelyumdan salınan hiperpolarize edici faktör (EDHF)'dür. Endotelyumdan üretilen vazokonstriktör maddelere örnek olarak Endotelin-1 verilebilir. NO, siklik guanozin monofosfat (cGMP) ilişkili mekanizma ile vazodilatasyon ve komşu arteriyel yumuşak kas dokuda relaksasyon oluşturur. Normal endotelyumdan NO üretimi bazal durumda üretildiği gibi çeşitli maddelerin stimülasyonu ve belirli durumlarda da üretilir (174, 196).

Asetikolin'in kan damarları üzerine iki zıt etkisi bulunmaktadır. Vasküler yumuşak kas hücreleri üzerine direkt etkisi ile vazokonstriksiyona ve sağlam endotelial yapının yumuşak kas doku üzerinde seyretmesi ile vazodilatasyona neden olur. Asetilkolin, serotonin veya histamin gibi endotel bağımlı reseptörlere asetilkolinin bağlanması L-arjininden NO katalizasyonunu artırır. NO, guanilil siklazı aktive eder, guanilil siklaz cGMP formuna dönüşür sitozolik kalsiyum azalması ile yumuşak kas doku relaksasyonu oluşur (197).

Endotel bağımlı vazodilatörlerin aksine bazı ajanlar endotel hücrelerinden bağımsız olarak yumuşak kas doku relaksasyonuna neden olur. Kardiyak kateterizasyonda intrakoronel asetilkolin administrasyonu vasküler yapıda NO salınımını artırarak vazodilatasyona neden olurken aterosklerozis gibi endotelial disfonksiyon durumunda intrakoronel asetilkolin administrasyonu paradoksik olarak vazokonstriksiyona neden olur. Ateromatoz plak görülmesi dahi, infüze edilen asetilkoline vazodilatasyon yanıtının olmaması kardiyak risk faktörünü gösterir (174, 198).

Araşidonik asit metaboliti olan prostasiklin NO'ya benzer şekilde vazodilatör özellikler gösterir. Hipoksi, vasküler duvar stresi, asetilkolin ve serotonin gibi trombositlerden salgılanan maddelere yanıt olarak endotelial hücrelerden prostasiklin salınımı olur.

Prostasiklin ile siklik AMP aracılı olarak vasküler yumuşak kas dokuda relaksasyon meydana gelir (199).

EDHF, vazodilatör faktörlerden biridir. NO gibi EDGF de komşu yumuşak kas doku hiperpolarizasyonu ile endotelden salınır (200).

Endotelin-1, endotelyal hücrelerden salınan potent bir vazokonstriktör faktördür . Endotelin-1 stimülasyonu, trombin, anjiyotensin-II, epinefrin ve vasküler duvar stresi ile tetiklenir. Endotelin-1 vasküler disfonksiyon ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimi açısından önemli bir faktördür (201).

Vasküler rezistansın nöral kontrolü hem sempatik hem de parasempatetik etki altındadır. Normal koşullarda parasempatik sinir sistemi minör etkili iken sempatik reseptörler önemli rol oynamaktadır. α -adrenerjik reseptör stimülasyonu vazokonstriksiyona neden olurken, β_2 -adrenerjik reseptör stimülasyonu vazodilatasyona neden olur. Metabolik, endotelyal ve nöral faktörler aracılığı ile koroner vasküler tonus düzenlenir (202).

Özet olarak, normal endotel fonksiyonlarında spesifik maddelerin salınımı ile kan akışı regüle edilir, intrasellüler trombosit aktivasyonu ve koagulobiliteden kaçınılır (203).

2.4.2. Endotelyal Disfonksiyon Nedenleri ve İlişkili Durumlar

Endotelyal disfonksiyonu NO üretiminde azalma ve/veya endotelyal hücrelerden üretilen relaksasyon ve kontraksiyon faktörleri arasındaki balansın bozulması sonucunda ortaya çıkar. Endotelyum, vasküler tonus ve oksidatif stres düzenlemesini NO, prostasiklin, endotelin ve lokal anjiyotensin-II üretimi ile gerçekleştirir (204). Endotelyal disfonksiyonu, kardiyovasküler durumlar, hipertansiyon, periferik arter hastalığı, MI, hiperglisemi ve renal yetmezlikle ilişkilidir. NO üretiminde azalma, oksidatif stres ve hiperpolarize edici faktörlerin sentezinde azalma, azalan vazodilatör yanıt etkisi ile endotelyal disfonksiyonuna neden olurlar (205). Endotelyumdan sürekli

salınan güçlü vazodilatörler, vasküler rezistansı azaltarak kan basıncı kontrolünü sağlar (206).

DM’de hiperglisemik durum endotelial disfonksiyon gelişiminde en önemli nedendir. Endotelial fonksiyonlarda iyileşme aterosklerozis gelişimini engelleyerek kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylarda azalma meydana gelir. Aterosklerozis ve aterosklerotik risk açısından endotelial disfonksiyonu vasküler bir fenotiptir (207).

Hiperproliferatif ve immün aracılı bir hastalık olan psöriaziste metabolik sendrom, diyabet, hiperlipidemi ve kardiyovasküler komorbiditelerinin prevalansı artmıştır (208). Arteriyel hipertansiyonu olan psöriazis hastalarında endotelial disfonksiyon L–oksidatif arjinin metabolizmasında bozukluk sonucunda NO biyoyararlanımında azalma, oksidatif stres artışı, antioksidan mekanizmalarda inaktivasyon sonucunda ortaya çıkar. Psöriaziste endotel disfonksiyonunun ultrasonografi ile değerlendirilmesinde sağlıklı popülasyona göre psöriazisli hastalarda intima media kalınlığı daha kalınlaşmış olarak bulunmuş olup psöriazisin subklinik aterosklerozis açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir (208).

İnflamatuvar barsak hastalığı (IBD)’de, Crohn hastalığı (CD) ve Ülseratif Kolit (UC), arjinaz aktivitesinde artış nedeni NO sentezinde azalma mevcuttur (209). TNF’in reseptörüne bağlanması ile endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) üretimi azalır, endojenöz eNOS inhibitörü olan ADMA yıkılımı engellenir (210). İnflamasyon bölgelerinde ROS salgılanır bu da von Willenbrand faktör (vWF) moleküllerinde oksidatif stres meydana getirir. Sonuçta, metalloproteinazlar ile vWF parçalanması engellenir ultra büyük vWF multimerleri oluşur ve IBD hastalarında tromboza yatkınlık meydana gelir (211-213). Kocaman ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ülseratif kolitte geniş yelpazede endotelial disfonksiyon gelişimini ilk olarak ortaya koymuştur (214).

Endotelial hücreler ve arter & arterioller gibi rezistan vasküler yapıların yumuşak kas doku hücreleri, kardiyak kontraksiyonlar ve döngü dilatasyon ritmine konstriksiyon ve dilatasyon ile hipertansiyonu yönetir (215). Kan akışında artma gibi fizyolojik endikasyonlarda vasküler yapılarda ekspansiyonda bozulma olması endotelial disfonksiyon meydana gelir ve uygunsuz endotelium aracılı vazodilatasyon ile

sonuçlanır (216). Normal endotelyum, hedef organlarda yeterli perfüzyon basıncını sağlayacak şekilde vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon arasında regülasyon sağlar. Hipertansiyonda görülen endotelial disfonksiyonda ADMA, Endotelin-1, Anjiyotensin-II ve Noradrenalin gibi endojenöz eNOS inhibitörlerinin artışı ile ortaya çıkar (217). Anjiyotensin-II rezistan arterlerin vasküler yumuşak kas doku hücrelerinde hiperplazi ve hipertrofiye yol açar, doku büyüme faktörü (TGF), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), epidermal büyüme faktörü (EGF) ve platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF) gibi endojen mitojenik büyüme faktörlerinin üretiminde değişikliğe yol açar (218). Anjiyotensin-II ile aldosteron sentezi artar, minerolokortikoid reseptörler aktive olur ve inflamasyon ve endotelial hasar artar (219).

Kalp yetmezliği, vazomotor, hemostatik, antioksidan ve antiinflamatuvar fonksiyonlar gibi birçok endotelial fonksiyonlar üzerinde etkilidir (220). Endotelial disfonksiyon, kalp yetmezliğinde değişken indirgenmiş durum ve aşırı ROS üretimine neden olan major durumdur. NO, dilate vasküler yapılarda periferik rezistansı sürdürür ve afterload'ı azaltır. NO, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ile indüklenen anjiyogenez üzerinde etkilidir ve eksikliğinde kalp kasında azalmış kapiller dansite meydana gelir (221). Kronik kalp yetmezliğinde azalmış NO endotelial biyoyararlanımı hastalık progresyonu ve mortalite artışı ile ilişkilidir (222). Endotelial disfonksiyon ek olarak, otonomik denge, vagal aktivitede azalma, adrenerjik etkide artma ile ilişkilidir ve kronik kalp yetmezliğine gidişi aggrave eder (223).

Endotelial disfonksiyon, primer hipertansiyon, diyabetik nefropati ve KBH gibi metabolik hastalıklara yol açabilir. KBH'ta multiple yolaklarla eNOS aktivitesi azalır. Endotelial hücre hasarı, intrinsik olarak hipertansiyon, tromboz, aterosklerozis ve renal yetmezlik ile bağlantılıdır, ek olarak KBH'ta ilerleyici aterosklerozise neden olur. Endojenöz eNOS inhibitörleri, inflamasyon ve oksidatif stres, AGEs, fosfatürik bir hormon olan fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23), hiperfosfatemisi, 1,25 vitamin D düzeyi ve Klotho reseptörü NO biyoyararlanımını etkiler ve KBH'ta endotelial disfonksiyon gelişim mekanizmasında rol oynar (216, 224). Kalp yetmezliğinde NO imbalansı vazomotor nefropatiye yol açarak akut renal hasar ve kardiyorenal sendroma yol açabilir (225). Muhtemel altta yatan mekanizma olarak, düşük kardiyak output ve azalmış renal kan akımı nedenli oluşan arteriolar vazokonstriksiyondur. Glomerüller

hemodinami, tübüler transport ve tübüloglomerüler feedback intrarenal NO tarafından düzenlenir (225). NO hem afferent hem de efferent renal arteriollerde relaksasyon oluşturarak renal meduller kan akışını sağlar. NO proksimal tübülde su ve bikarbonat $[HCO_3^-]$ reabsorpsiyonunu artırır, ek olarak Na/H exchanger ve Na-K adenosin trifosfataz aktivitelerini inhibe eder. NO, Henle kulbu çıkan kalın kolunda Cl^- ve $[HCO_3^-]$ emilimlerini inhibe eder ve toplayıcı tübüllerden su ve Na^+ emilimini azaltır (226, 227). Özet olarak, endotelial disfonksiyonda endotel ilişkili vazodilatasyonda azalma meydana getirir .

Endotelial disfonksiyonda NO azalması nedenli ET-1, Anjiyotensin ve oksidan maddeler gibi endotel ilişkili faktörde rölatif artış meydana gelir. NO, vasküler tonus ve vazomotor aktiviteyi etkiler (228). İnflamasyonda, patojen ilişkili moleküler pattern (PAMPs) ve hasar ilişkili moleküler pattern (DAMPs) tanınması ile inflamatuvar sitokinler (TNF- α , bakteriyel endotoksinler, interlökinler ve interferon- γ) tarafından endotelial stimülasyon uyarılır (229). Endotelial hücreler tarafından üretilen NO, vazodilatasyon ve kas doku relaksasyonuna neden olur, ek olarak trombogenezisi inhibe eder (216).

Endotelial disfonksiyon, serebrovasküler stroke ile ilişkilidir. İskemik stroke'ta endotel ilişkili vazodilatasyon mekanizması etkilenir, kan akım rejenerasyonu kısıtlanır ve protombojenik ve proinflamatuvar endotel profili oluşur. Sonuç olarak, kan akışı azalır ve trombüs, emboli ve lökosit adezyonu oluşur (230).

Endotelium, lökositler ve endotel yumuşak kas doku hücreleri ateroskleroziste önemli rol oynarlar. Endotelium, antikoagülan, prokoagülan, inflamatuvar ve antiinflamatuvar faktörler, oksidan ve antioksidan moleküller ve fibrinolitik ve antifibrinolitikleri üretir (231). Vasküler hemostaz, protrombotik ve antitrombotik maddeler arasındaki denge ile sağlanır (232). Özellikle LDL olmak üzere lipoproteinler aterosklerozis gelişimi üzerinde etkilidir. Vasküler remodelling ilk aşaması yağlı çizgilenmenin oluşumudur. Arteriyel duvar yapıda ilk değişiklik oluşması sonrasında intimal kalınlaşma progresif olarak artar (216). Aterosklerotik plak rüptürü ve mikrovasküler tromboz ile arteriyel darlık progresyonu, intima media kalınlık artışı ve aterosklerozis semptomları korele

olarak ilerlerler. Endotelyal disfonksiyon, ateromatöz plak oluşumu ve gelişimi sonucunda da kardiyovasküler riskte artışla ilişkilidir (233).

Oksidanlar antioksidanlara baskın hale geldiğinde ortaya çıkan oksidatif stres endotel disfonksiyonu, kardiyovasküler hastalıklar ve hipertansiyon gibi sonuçlarla ilişkilidir. Oksidatif stres sonucu ortaya çıkan endotelyal disfonksiyon sonrasında NO azalır, Anjiotensin-II artar, endotelyumda vazokonstriksiyon meydana gelirken vasküler remodelling oluşur (234). Ek olarak, endotelyal disfonksiyon, inflamasyon ve neointimal formasyon glutatyon peroksidaz-1 eksikliği ile ilişkilidir (235).

Alzheimer hastalığı gelişiminde mitokondriyal malfonksiyon ve ROS üretiminin artması sorumlu olarak gösterilen mekanizmalardan biridir. İntrasellüler amiloid beta üretimi mitokondriyal membran potansiyelini azaltır, sitokrom c oksidaz (kompleks IV) aktivitesini azaltır ve oksidatif fosforilasyonu inhibe ederek ve mitokondride ROS üretimini artırarak ATP sentezini azaltır, endotel disfonksiyona neden olur (236).

Kanser, yetişkin başlangıçlı kardiyak hasar, kardiyak ileti ve ritm anormallikleri, kardiyomyopati, KAH, kapak disfonksiyonu ve kemoterapi ilişkili kardiyotoksisite ile ilişkilidir (216). Kanserde endotelyal disfonksiyon nedenli musküler performansta azalma beklenir (237).

Sonuç olarak, endotelyal disfonksiyon, endotelyumdan üretilen NO'nun üretim veya yararlanımında hasar sonucunda oluşur ve azalmış vazodilatatör yanıt ile ilişkilidir, protrombotik ve proinflamatuvar bir endotelyum meydana getirir. Endotel disfonksiyonu, DM, psoriasis, IBD, HT, kalp yetmezliği, renal yetmezlik, stroke, aterosklerozis ve oksidatif stres ile ilişkilidir (216).

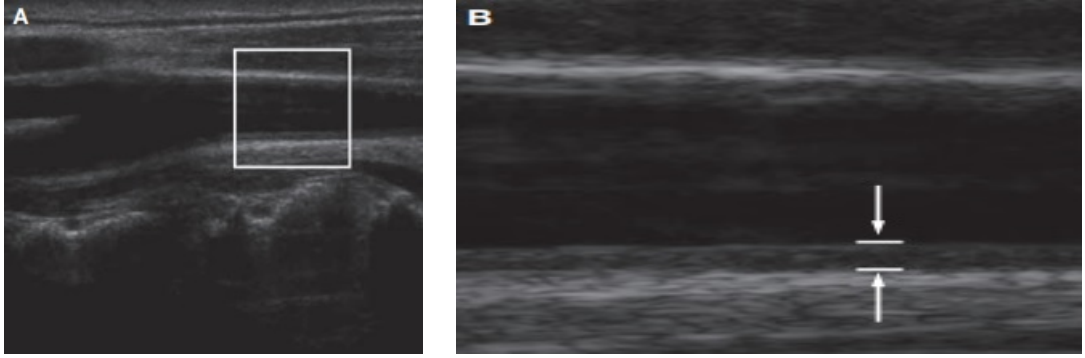
2.4.3. Endotelyal Disfonksiyon Değerlendirme ve Görüntüleme Metodları

Ateroskleroziste öncelikli olarak parlak mod (B-mod) ultrasonografi dışında görüntüleme yöntemlerinden Doppler ultrasonografi ve anjiyografi kullanılmaktadır (238). Doppler ultrasonografi ancak lümen %40-50 daralması sonrasında arteriyel

stenozisi gösterebilir (239). Aterosklerozis progresyon ve regresyonunun gösterilmesinde kantitatif koroner anjiyografi tercih edilen görüntüleme modalitesidir. Her iki görüntüleme yöntemi de arteriyel duvar kalınlaşması erken evreleri için bilgi vermez (240, 241). Multislice bilgisayarlı tomografi ve electron beam bilgisayarlı tomografi (EBCT) aterosklerozis görüntülemesinde non invaziv yöntemlerdendir. Yüksek rezolüsyonlu manyetik rezonans (MR), karotis arter duvarı görüntülemesinde volumetrik ve spektrometrik ölçüm vermektedir. İntravasküler Ultrasonografi (IVUS), arteriyel lümen ve arteriyel duvarı görüntüleyebilir. IVUS, koroner ateromatöz plak volümü ve plak rüptürleri hakkında bilgi verir (242, 243).

2.4.4. Karotis İntima Media Kalınlığı Ölçümü

Aterosklerozisin en erken belirtisi arteriyel duvarda gelişen hipertrofidir. Arteriyel duvardaki bu değişikliğin B-modu ultrasonografi ile non-invaziv olarak değerlendirilebilen yöntemi KIM ölçümüdür (244). KIM kalınlığı B-modu ultrasonografi ile lümen-intima ve media-adventisya arasındaki mesafenin ölçümüdür. Referans olarak değişkenlik gösterebilmekle birlikte sağlıklı popülasyonda karotis arter ortalama IMT kalınlığı doğumda 0,4 mm ve 80 yaşında 0,8 mm'dir. Ancak, kardiyovasküler risk faktörlerinin artmasıyla IMT kalınlığı artışı hızlı bir şekilde ilerler (238). Büyük süperfisyel arterler (özellikle karotis arter) B-modu ultrasonografide yüksek rezolüsyonda lineer transdüserler kullanılarak 5–15 megahertz (MHz) aralığındaki frekanslarda süperfisyel ve vasküler yapılar görüntülenebilir. KIM ölçümünde karotis arterlerin longitudinal görüntülenmesi yapılır. KIM ölçümü, aterosklerozis izleminde, gelecek kardiyovasküler olayların risk klasifikasyonunda ve tedavi etkinliği izleminde kullanılır (245).



(A) Karotis arterden lokal bir kesit . (B) Intima media kalınlığı ölçümü . Lümen – intima yüzü ve media - adventisya tabakaları arasındaki mesafe beyaz oklarla gösterilmektedir (238) .

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda 03.10.22 – 29.12.23 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda İç Hastalıkları, Endokrinoloji ve Nefroloji polikliniklerinde takipli olan ve/veya yeni tanı konulan Diyabetik ve Prediyabetik hastalara, ek olarak herhangi bir kronik hastalık tanısı bulunmayan Sağlıklı Kontrol Grubu'na poliklinik ortamında İç Hastalıkları Anabilim Dalı üzerine zimmetli Philips marka ultrasonografi (US) cihazı ile (5500CV) 5 – 12 MHz'lik geniş bantlı lineer dizilimli transdüser (prob) kullanılarak görüntüler ve ölçümler deneyimli sertifikalı operatörler tarafından elde edilmiş olup, B- modu US ile KİM kalınlığı ölçülebilecek 18–90 yaş arası hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. <18 yaş ve >90 yaş hasta grubu, sistemik inflamasyon oluşturabilecek kronik inflamatuvar ve malignitesi bulunan hastalar ve akut koroner sendromu bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastalar işlem ve çalışma ile ilgili bilgilendirildikten sonra gönüllü hastalardan bilgilendirilmiş gönüllü olur formu onayı alınması sonrasında işlem uygulanmıştır. Görüntüler az ışıklı, sessiz, izole ve 20–25 °C ısısı bulunan ultrasonografi odasında saat 08:30–16:30 arasında elde edilmiştir. Görüntüleme elde edilmesi ve işlem esnasında hasta sırt üstü yatırılarak, hasta başının altında yastık desteği ile hafif ekstansiyon sağlanarak sağ ve sol ana karotis arterlerde KİM ölçümü yapılmıştır. KİM kalınlık ölçümü Genel Bilgiler Bölüm 2.4.4'te anlatılmıştır. KİM kalınlığı B-modu ultrasonografi ile bilateral lümen–intima ve media–adventisya arasındaki mesafe tespit edilerek referans olarak değişkenlik gösterebilmekle birlikte sağlıklı popülasyonda karotis arter ortalama IMT kalınlığı doğumda 0,4 mm ve 80 yaşında 0,8 mm ortalama olarak referans alınarak ve > 1 mm değeri artmış olarak kabul edilerek değerlendirmeye alınmıştır (238). Grup–I'de 48 DM tanılı hasta, Grup–II'de 41 Prediyabet tanılı hasta yer alırken, Grup–III'te ise 40 Sağlıklı Kontrol Grubu yer aldı.

Hastalardan labaratuvar parametreleri olarak en az 8 saat süren açlık durumu sonrasında periferik venöz yoldan elde edilen kan numunelerinden lipid paneli (total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid), hepatik transaminaz düzeyleri (AST, ALT), renal fonksiyon testleri (Kreatinin, eGFR), hemogram parametreleri olarak; lökosit, lenfosit, nötrofil, monosit, hemoglobin, trombosit değerleri, açlık kan şekeri ve hastaların tanı anından KİM kalınlığı ölçülen döneme kadar olan ortalama HbA_{1c} değerleri; sabah ilk idrarda

spot idrar profilinde albüminüri ve proteinüri düzeyleri çalışılmıştır. GFR hesaplaması, 2021 CKD–EPI formülüne göre, $142 * (\text{Serum Kreatinin}/A)^B * 0,9938^{\text{yaş}} * 1012$ (kadın cinsiyet ise) (Kadın için; serum kreatinin düzeyi $\leq 0,7$ ise $A=0,7$, $B= -0,241$, serum kreatinin düzeyi $> 0,7$ ise $A= 0,7$, $B= -1,2$; Erkek için; serum kreatinin düzeyi $\leq 0,9$ ise $A= 0,9$, $B= -0,302$, serum kreatinin düzeyi $> 0,9$ ise $A= 0,9$, $B= -1,2$ olarak alınmıştır) kullanılarak hesaplanmıştır (246). Rutin uygulama dahilinde mevcut parametreler Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesi merkez laboratuvarında çalışılmıştır.

Araştırma prospektif olarak gerçekleştirilmiş ve hastaların takiplerinde görüntülemelerin elde edilmesi öncesinde klinik muayenede poliklinik ortamında antropometrik ölçümler, hasta boy ve kilosu tespit edilmesi sonrasında kilogram cinsinden vücut ağırlığının metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesi ile elde edilen BKİ, klinik muayenede poliklinik ortamında yeterli uzunlukta mezura ile superior iliak krestlerden ölçülen bel çevresi, detaylı olarak alınan hasta anamnezinden elde edilen veriler ışığında öz geçmişinde sigara öyküsü (paket/yıl), klinik muayene öncesi alınan hasta anamnezi ile birlikte hasta geçmiş kayıtları ve verileri de incelenerek güncel 2023 Avrupa Hipertansiyon Cemiyeti hipertansiyon kılavuzu (247) tanı kriterlerine uygun olarak HT tanısı olan hastalar, KAH tanısı için iskemik kalp hastalığı öyküsü bulunup Kardiyoloji Kliniği'nde takibinde son 6 ay içerisinde koroner anjiyografi uygulanma kriteri esasına uygun ve KAH ciddiyet indeksi Gensini skoru (248) ile tespit edilen hastalar, klinik anamnez ve santral ve nörolojik görüntülemeler, beyin MR bulguları kriteri dikkate alınarak SVH öyküsü bulunan hastalar, son 1 yıl içerisinde ekokardiyografisi bulunan, ekokardiyografisi ile kalp yetmezliği tanısı olan ve 1994 New York Kalp Cemiyeti Kalp Yetmezliği fonksiyonel kapasitesi sınıflamasına (249) uyan azalmış ejeksiyon fraksiyonlu, ek olarak ekokardiyografide korunmuş ejeksiyonlu kalp yetmezliği tanısı bulunan KY hastaları ve Renal Hastalıklar Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Vakfı (KDIGO) KBH tanımına (250) göre idrarda albümin/kreatinin oranı >30 mg/gün olan veya diğer renal hasar bulgusu belirteçleri olan ve/veya en az 3 aydır $eGFR <60$ mL/dk/1.73 m² olarak seyreden KBH tanımını karşılayan ve Nefroloji takibinde olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. DM tanılı hasta grubu önceden tanılı veya yeni tanı olup 2024 ADA Diyabet Kılavuzu'na göre; $HbA_{1c} \geq \%6,5$ saptanması veya $APG \geq 126$ mg/dL saptanması veya OGTT ile 2. st PG

≥ 200 mg/dL saptanması veya rastgele bir zamanda ölçülen plazma glukozu ≥ 200 mg/dL olması ile birlikte hiperglisemi veya hiperglisemik krizin klasik belirtilerinin görülmesi kriterlerinden birini karşılaması ile, Prediyabet tanılı hasta grubu önceden tanılı veya yeni tanı olup 2024 ADA Diyabet Kılavuzu'na göre; HbA_{1c} : %5,7 – 6,4 arası olması veya AGP 100–125 mg/dL arasında olması veya 75 gram OGTT ile 2. st PG 140–199 mg/dL arasında bulunması kriterlerinden birini karşılaması ile ve Normoglisemik hasta grubu $HbA_{1c} < \% 5,7$ kriterini sağlayan koşullara uygun olarak belirlenmiştir (9).

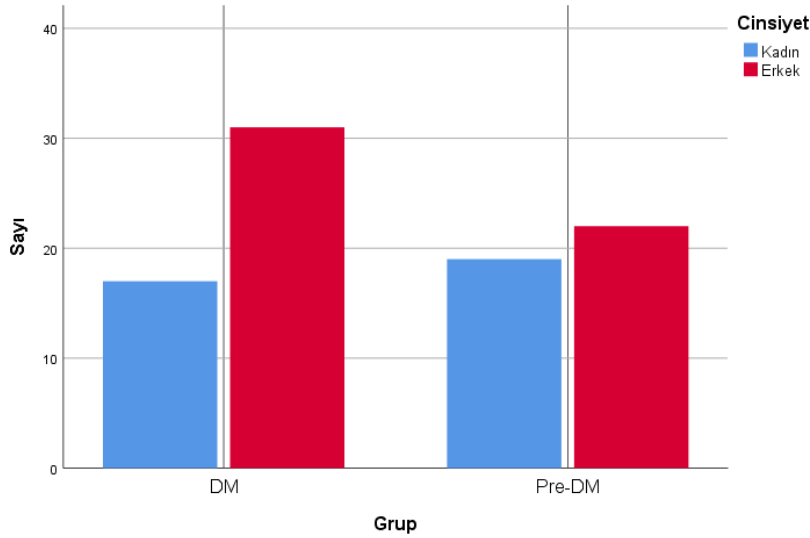
Elde edilen veriler tanımlayıcı istatistikler (Aritmetik ortalama, ortanca, standart sapma, yüzde dağılımlar) ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası sürekli değişken karşılaştırırken öncelikle normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testleri ile değerlendirilmiştir. Kategorik verilerin gruplar arası yüzde dağılımlarını karşılaştırırken Ki Kare testi kullanılmıştır. İki grup arasında normal dağılan sürekli değişken karşılaştırılırken bağımsız örneklem T testi, normal dağılmayan değişken karşılaştırılırken ise Mann Whitney U testi kullanıldı. İki'den fazla grupta yapılan KİM karşılaştırmalarında KİM ölçümleri normal dağılmadığı için Kruskal Wallis testi kullanıldı. İki'den fazla grupta anlamlı farklılık bulunduğunda post-hoc analiz Pairwise Comparisons Testi ile gerçekleştirildi. HbA_{1c} ve Sağ-Sol KİM değerleri arasındaki ilişki Pearson korelasyonu ile araştırıldı. İstatistiksel analizler SPSS 26.0 paket programı ile yapıldı. Sunulan tüm p değerleri iki-yönlü olup $p < 0,05$ olan durumlar için istatistiksel açıdan anlamlı ifadesi kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 18–90 yaş arasında bulunan 48 DM tanılı ve 41 Prediyabet tanılı olmak üzere 89 hasta ve 40 Sağlıklı Kontrol Grubu dahil edildi. Hasta grubundaki katılımcıların yaş ortalaması $59,43 \pm 16,3$ idi. Hasta grubundaki tüm katılımcıların 36'sı (%40,4) kadın, 53'ü (%59,6) erkekti. BKİ'leri $27,77 \pm 5,3$ kg/m² , bel çevreleri $98,21 \pm 7,3$ cm idi. Otuz Sekiz (%42,7) hastanın sigara kullanım öyküsü yokken 51 (%57,3) hastanın sigara kullanım öyküsü mevcuttu, ortalama sigara maruziyeti ise $19,53 \pm 20,9$ paket/yıl idi. HT tanısı 52 (%58,4) hastada varken 37 (%41,6) hastada HT tanısı yoktu. Elli bir (%57,3) hastanın KAH tanısı varken, 38 (%42,7) hastanın KAH tanısı yoktu. KBH tanısı 21 (%23,6) hastada varken 68 (%76,4) hastada yoktu. SVH tanısı 7 (%7,9) varken 82 (%92,1) hastada yoktu. KY tanısı 48 (%53,9) hastada varken 41 (%46,1) hastada yoktu. Hasta grubundaki tüm hastaların labaratuvar analizi verileri Tablo – 8'de gösterilmiştir.

Tablo - 8. Hastaların Labaratuvar Analizi Verileri				
	N	Minimum	Maksimum	Ort. $\pm$ Ss Deviasyon
APG (mg/dL)	89	75,0	331,4	$131,95 \pm 52,2$
HbA _{1c} ort (%)	89	5,18	13,90	$6,90 \pm 1,6$
Prediyabet HOMA-İR	41	,90	6,98	$3,91 \pm 1,9$
Proteinüri (gram)	89	00,0	14,2	$0,66 \pm 1,8$
Albüminüri (gram)	89	0,0	10,2	$0,41 \pm 1,3$
LDL (mg/dL)	89	29,8	219,4	$109,14 \pm 38,7$
HDL (mg/dL)	89	18,2	90,6	$44,08 \pm 14,2$
Trigliserid (mg/dL)	89	40,4	732,0	$145,64 \pm 105,5$
Total Kolesterol (mg/dL)	89	57,2	282,8	$169,01 \pm 45,7$
AST (u/L)	89	8	121	$26,73 \pm 16,4$
ALT (u/L)	89	5	98	$21,96 \pm 17,5$
WBC (10 ³ /uL)	89	3,52	19,81	$8,82 \pm 3,2$
Nötrofil (10 ³ /uL)	89	1,72	18,22	$5,76 \pm 2,9$
Lenfosit 10 ³ /UL	89	0,72	8,90	$2,73 \pm 1,9$
Monosit (10 ³ /uL)	89	0,32	9,70	$5,04 \pm 2,5$
Hgb (g/dL)	89	8,8	17,9	$13,07 \pm 2,2$
PLT (10 ³ /uL)	89	48	584	$257,46 \pm 77,4$

Grup-I’de DM tanısı bulunan 48 hasta (%37,2), Grup-II’de Prediyabet tanısı bulunan 41 hasta (%31,8) ve Grup-III’te herhangi bir kronik hastalık tanısı bulunmayan 40 Sağlıklı Kontrol Grubu (%31) yer aldı. Grup-I’de 17 kadın (%35,4) ve 31 erkek (%64,6) bulunmakta iken Grup-II’de 19 erkek (%46,3) ve 22 kadın (%53,7) bulunmaktaydı. Grup-I ve II’nin ayrıntılı cinsiyet dağılımı figür - 1’de gösterilmiştir.



Figür – 1. Grup - I ve II’nin Cinsiyete Göre Dağılımı

Grup-I ve Grup-II’de cinsiyet dağılımı istatistiksel olarak birbirine benzer bulunmuştur ($p= 0,337$). Grup-I’deki hastaların yaşları ortalaması Grup-II’deki hastaların yaşlarının ortalamasından istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha büyüktü ($p=0,024$). Boy, vücut ağırlığı, BKİ, bel çevresi, sigara maruziyeti açısından incelendiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo – 9).

Tablo - 9. Grup - I ve II’de Demografik Verilerin Karşılaştırılması			
	Grup I n=48	Grup II n=41	p
Cinsiyet K/E*	17/31(%35,4/%64,6)	19/22(%46,3/%53,7)	0,295
Yaş#	63,13±12,9	55,10±18,7	0,024
Boy(cm) **	169,06±9,9	167,93±8,5	0,779
Vücut Ağırlığı(kg) **	81,63±16,9	76,37±15,1	0,108
BKİ(kg/m ²) **	28,36±5,5	27,07±4,9	0,253
Bel çevresi (cm) **	99,19±7,4	97,07±7,0	0,316
Sigara (paket/yıl) **	20,75±18,5	18,10±23,5	0,489

*: Pearson Ki Kare Test . #: Independent Samples T – test . **: Mann Whitney U

Tablo - 10. Grup - I ve II’de Kronik Hastalıkların Varlığı			
	Grup I (n=48)	Grup II (n=41)	p
HT (n-%)*	36(%75)	16(%39)	0,001
KBH (n-%)*	12(%25)	9(%22)	0,736
KY (n-%)*	30(%62,5)	18(%43,9)	0,079
KAH (n-%)*	35(%72,9)	16(%39)	0,001
SVH (n-%)*	4(%8,3)	3(%7,3)	0,859
Sigara kullanımı (n-%)*	18(%37,5)	20(%48,8)	0,284

*: Pearson Ki Kare Test , DM : Diabetes Mellitus , HT : Hipertansiyon , KBH : Kronik Böbrek Hastalığı , KY : Kalp Yetmezliği , KAH : Koroner Arter Hastalığı , SVH : Serebrovasküler Hastalık

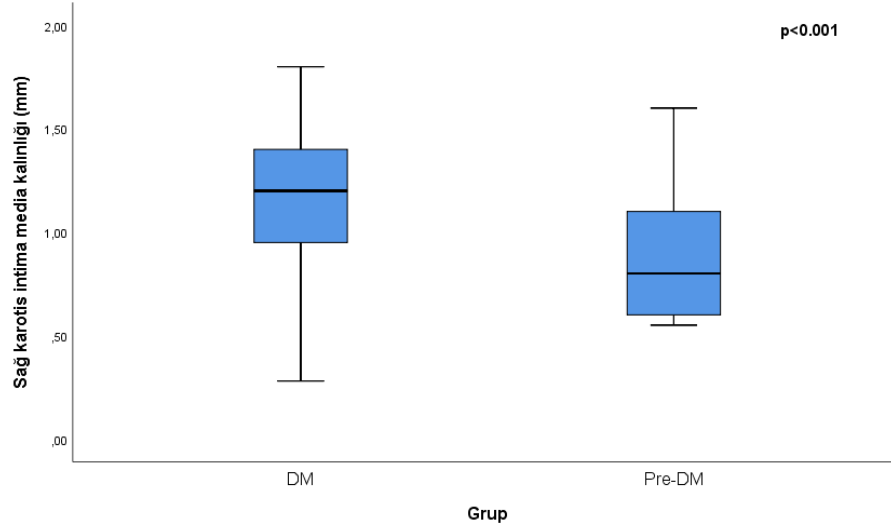
Hastaların ek kronik hastalıkları ve Grup-I ve Grup-II’de belirtilen kronik hastalıkların dağılımı Tablo - 10’de gösterilmiştir. Grup-I’de HT tanılı hasta sayısı 36 (%75) iken Grup-II’de 16 (%39) idi. Grup-I’de KBH tanılı hasta sayısı 12 (%25) iken Grup-II’de 9 (%22) idi. Grup-I’de KY tanılı hasta sayısı 30 (%62,5) iken Grup-II’de 18 (%43,9) idi. Grup-I’de KAH tanılı hasta sayısı 35 (%72,9) iken Grup-II’de 16 (%39) idi . Grup-I’de SVH tanılı hasta sayısı 4 (%8,3) iken Grup-II’de 3 (%7,3) idi. Grup-I’de sigara kullanımı öyküsü olan hasta sayısı 18 (%37,5) iken Grup-II’de 20 (%48,8) idi.

Çalışmamızda, gruplara göre kronik hastalıkların görülme durumu incelendiğinde Grup-I ve II’de HT ve KAH görülme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p= 0,001$, Tablo-10). Grup-I ve II’de KBH, KY, SVH ve sigara kullanımı öyküsü arasındaki ilişki incelendiğinde $p < 0,05$ olmadığı için gruplar arasında KBH, KY, SVH ve sigara kullanım öyküsü arasındaki ilişki istatistiksel açıdan benzer olarak bulundu.

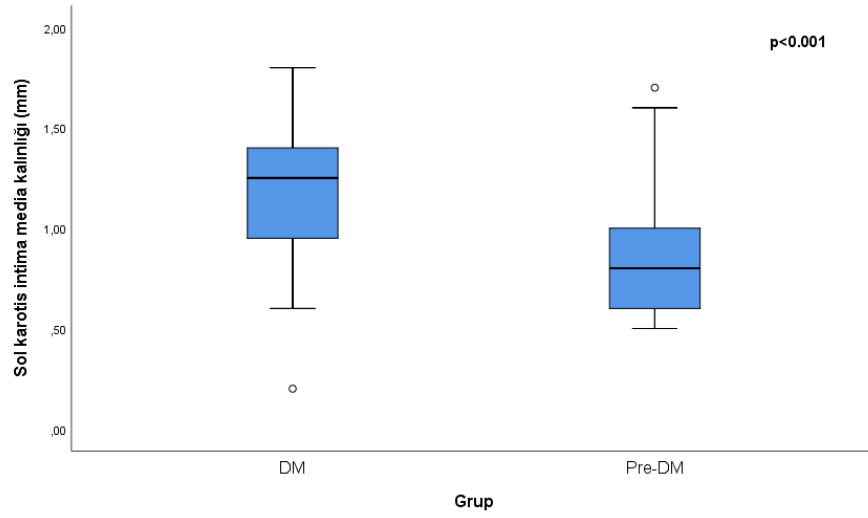
Tablo - 11. Grup - I ve II’de Medikal Özelliklerin Karşılaştırılması			
	Grup I n=48	Grup II n=41	P
Sağ KİM kalınlığı (mm) #	1,21±0,3	0,86±0,3	p < 0,001
Sol KİM kalınlığı (mm) #	1,20±0,3	0,87±0,3	p < 0,001
APG(mg/dL) #	156,32±59,0	103,42±19,1	p < 0,001
HbA _{1c} ortalaması (%)#	7,81±1,7	5,85±0,2	p < 0,001
Proteinüri (gram) #	0,99±2,4	0,27±0,4	0,003
Albümünüri (gram) #	0,64±1,8	0,14±0,3	p < 0,001
LDL (mg/dL) *	104,99±43,6	114,01±32,0	0,277
HDL (mg/dL) *	41,37±14,3	47,25±13,7	0,052
Trigliserit (mg/dL) #	168,03±127,3	119,43±64,5	0,027
Total Kolesterol (mg/dL) *	165,51±51,3	173,12±38,3	0,437
AST (U/L) #	28,88±19,9	24,22±10,8	0,474
ALT (U/L) #	24,56±20,7	18,90±12,5	0,795
WBC (10 ³ /UL) #	9,26±3,2	8,31±3,2	0,096
NEU (10 ³ /UL) #	6,50±3,2	4,90±2,3	0,005
Lenfosit (10 ³ /UL) #	2,54±1,9	2,95±1,9	0,113
Monosit (10 ³ /UL) #	4,94±2,7	5,16±2,3	0,831
Hemoglobin (g/dL) *	13,15±2,4	12,98±2,0	0,725
PLT (10 ³ /UL) #	254,71±86,2	260,68±66,6	0,551

*: Independent Samples T – test , #: Mann Whitney U

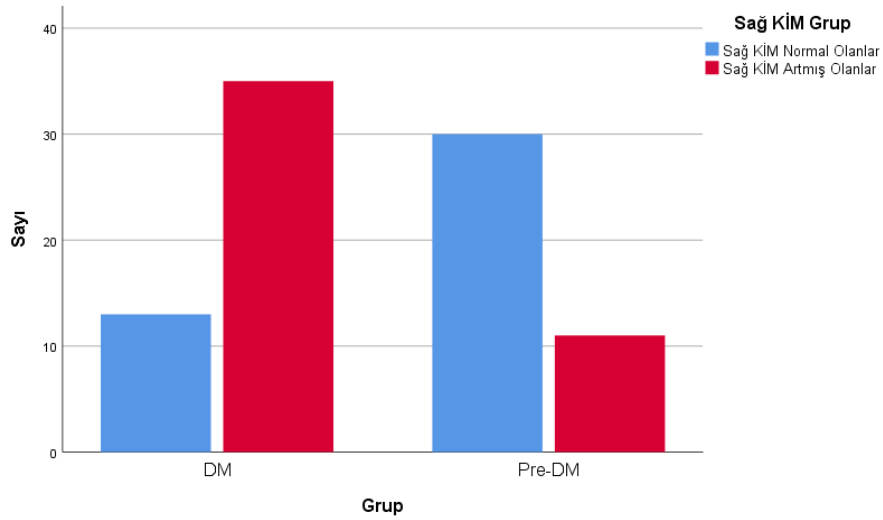
Grup-I'deki hastalarda ortalama Sağ KİM ve Sol KİM kalınlıkları Grup-II'ye göre daha yüksektir ve bu yükseklik istatistiksel açıdan daha anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$) (Tablo-11, Figür-2, Figür-3). APG ve ortalama HbA_{1c} değerleri açısından incelendiğinde Grup-I'de istatistiksel açıdan daha anlamlı olacak şekilde daha yüksektir ($p < 0,001$). Proteinüri ve albüminüri düzeyleri istatistiksel açıdan Grup-I'de daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). Trigliserit değeri Grup-I'de istatistiksel açıdan daha anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,027$). Kalan biyokimyasal analizlerde ise istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo-11). Hemogram verileri açısından incelendiğinde istatistiksel açıdan gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır (Tablo – 11).



Figür – 2. Grup - I ve II'de Sağ KİM Kalınlığı



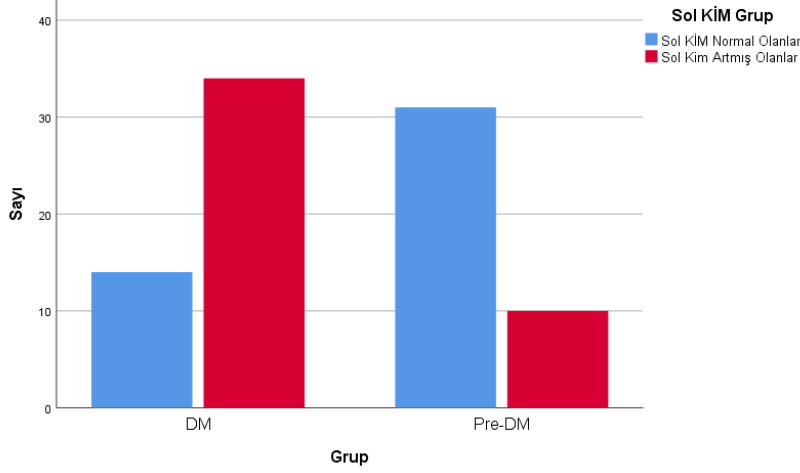
Figür – 3. Grup - I ve II’de Sol KİM Kalınlığı



Figür – 4. Grup - I ve II ile Sağ KİM Kalınlığı Arasındaki İlişki

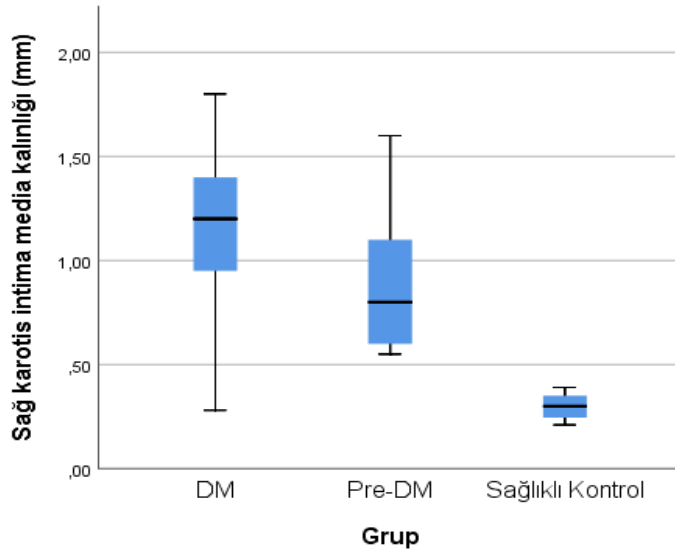
Figür-4’te Grup-I ve II’de Sağ KİM kalınlığı arasındaki ilişki gösterilmiştir. Buna göre, Grup-I’de Sağ KİM kalınlığı normal hasta sayısı 13 (%27,1) iken Sağ KİM kalınlık artışı gösterilen hasta sayısı 35 (%72,9) olarak bulundu. Grup-II’de Sağ KİM kalınlığı normal hasta sayısı 30 (%73,2) iken Sağ KİM kalınlık artışı gösterilen hasta sayısı 11

(%26,8) olarak bulundu. Sağ KİM kalınlığı artmış olan hasta sayısı Grup-I’de Grup-II’ye göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde daha yüksekti ($p<0,001$).

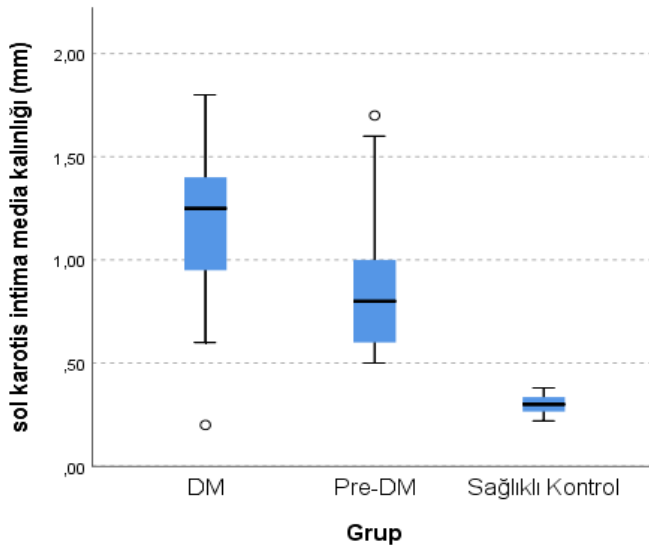


Figür – 5. Grup - I ve II ile Sol KİM Kalınlığı Arasındaki İlişki

Figür-5’te Grup-I ve II’de Sol KİM kalınlığı arasındaki ilişki gösterilmiştir. Buna göre, Grup-I’de Sol KİM kalınlığı normal hasta sayısı 14 (%29,2) iken Sol KİM kalınlık artışı gösterilen hasta sayısı 34 (%70,8) olarak bulundu. Grup-II’de Sol KİM kalınlığı normal hasta sayısı 31 (%75,6) iken Sol KİM kalınlık artışı gösterilen hasta sayısı 10 (%24,4) olarak bulundu. Sol KİM kalınlığı artmış olan hasta sayısı Grup-I’de Grup-II’ye göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde daha yüksekti ($p<0,001$).



Figür – 6. Grup - I , II ve III'te Sağ KİM Kalınlık Ölçümlerinin Karşılaştırması

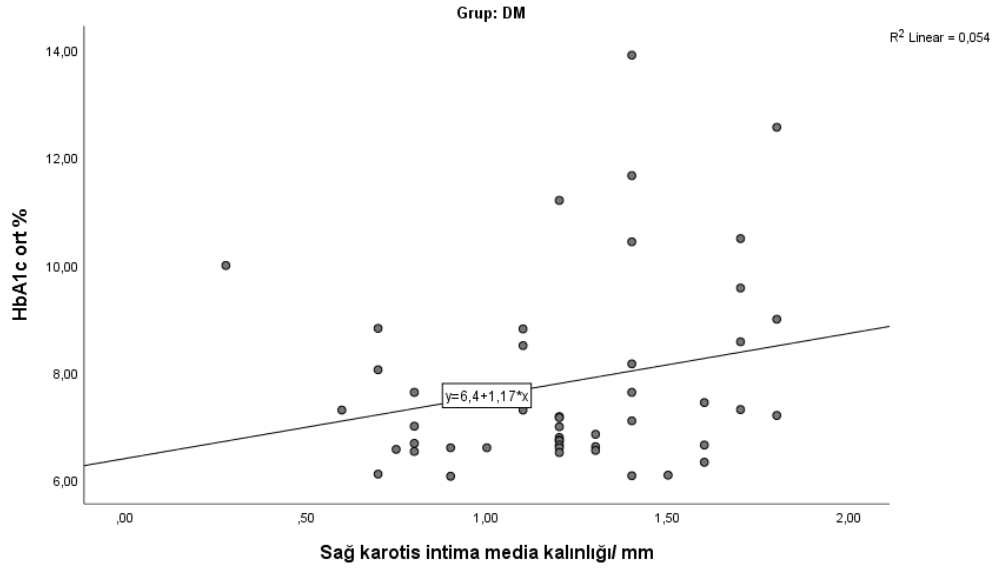


Figür – 7. Grup - I , II ve III'te Sol KİM Kalınlık Ölçümlerinin Karşılaştırması

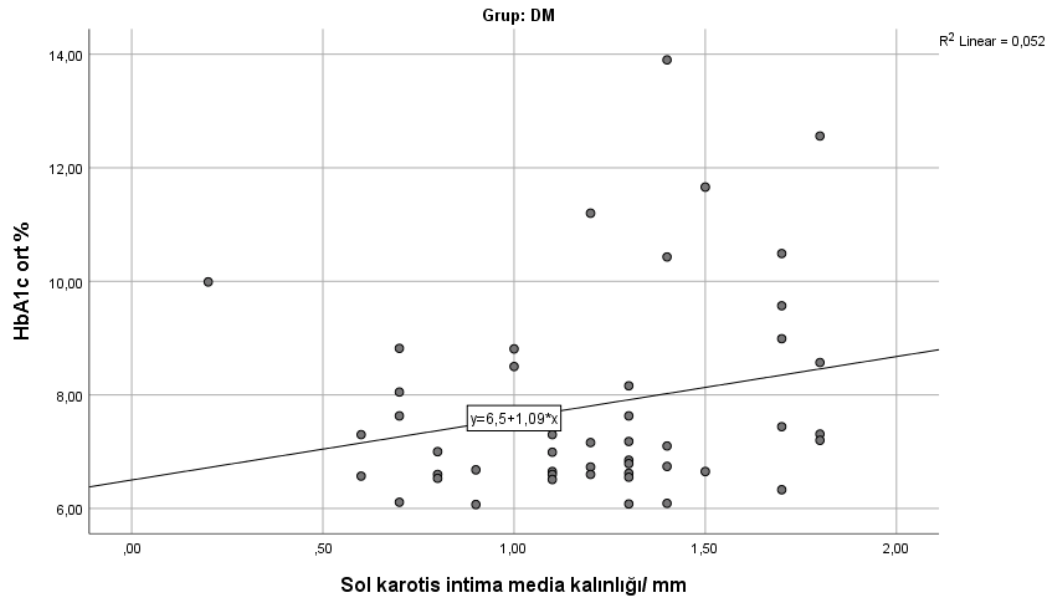
Figür-6’da Grup-I, II ve III’nın Sağ KİM kalınlığı açısından karşılaştırılması gösterilmiştir. Buna göre en düşük Sağ KİM kalınlığı 0,21 mm iken en yüksek Sağ KİM kalınlığı ölçümü 1,8 mm bulunmuş olup yapılan post-hoc analizde tüm Grup’ların Sağ KİM kalınlık değerlerinin birbirinden istatistiksel açıdan anlamlı şekilde farklı olduğu tespit edildi ($p<0001$) (Tablo - 12). Figür-7’de en düşük Sol KİM kalınlığı ölçümü 0,20 mm iken en yüksek Sol KİM kalınlığı ölçümü 1,8 mm olarak bulunmuş olup Grup-I, Grup-II ve Grup-III’ün Sol KİM kalınlık ölçümleri birbirinden istatistiksel açıdan anlamlı şekilde farklı bulundu ($p<0,001$). Yapılan post-hoc analizde tüm Grup’ların Sol KİM kalınlık değerlerinin birbirinden istatistiksel açıdan anlamlı şekilde farklı olduğu tespit edildi (Tablo - 13).

Tablo - 12. Grupların Sağ KİM Kalınlığı Açısından İkili Karşılaştırma Sonuçları	
Gruplar	Adjusted P
Grup I- Grup II	0,005
Grup I-Grup III	<0,001
Grup II- III	<0,001

Tablo - 13. Grupların Sol KİM Kalınlığı Açısından İkili Karşılaştırma Sonuçları	
Gruplar	Adjusted P
Grup I- Grup II	0,014
Grup I-Grup III	<0,001
Grup II- III	<0,001

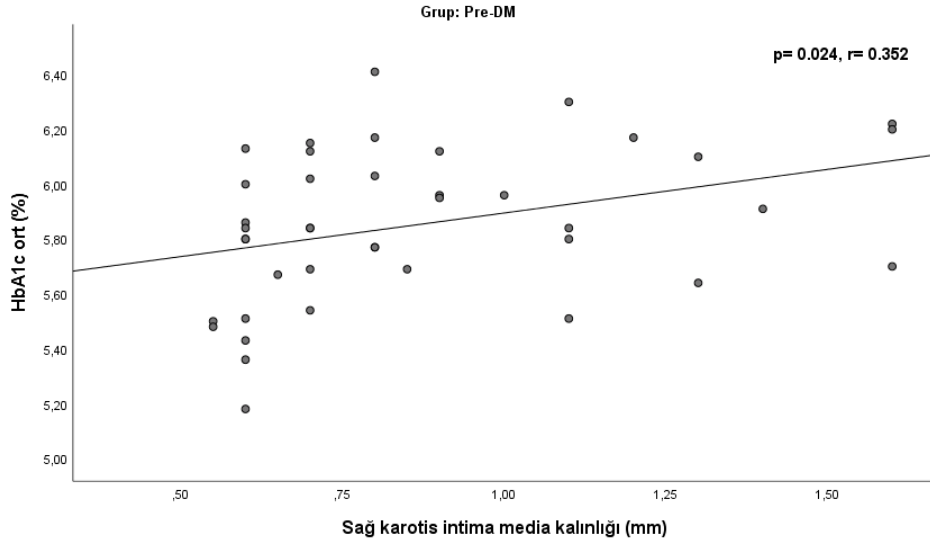


Figür – 8. Grup - I’de HbA_{1c} Ortalaması (%) ile Sağ KİM Kalınlığı Korelasyonu

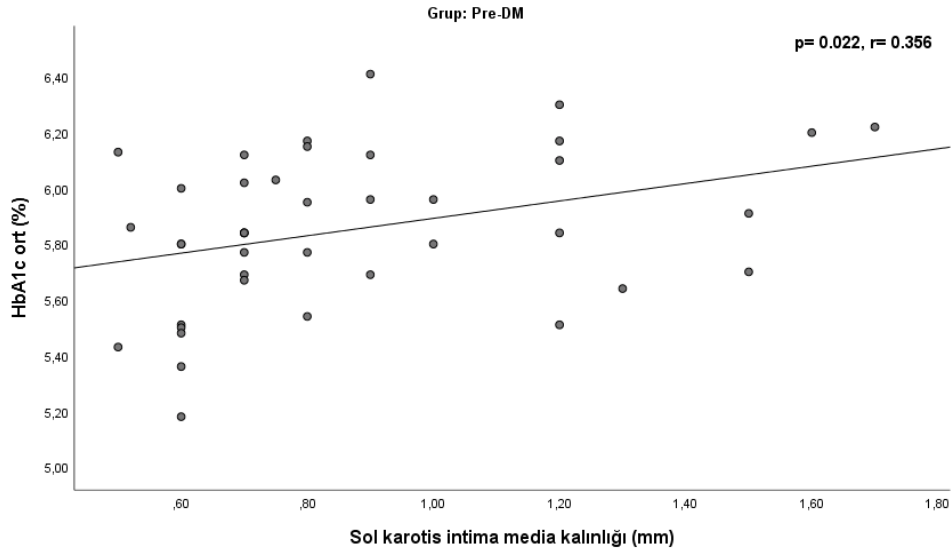


Figür – 9. Grup - I’de HbA_{1c} Ortalaması (%) ile Sol KİM Kalınlığı Korelasyonu

Grup-I’de HbA_{1c} ortalaması ile Sağ ve Sol KİM kalınlıkları arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile incelendi ve anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Figür-8 , Figür-9).



Figür – 10. Grup - II’de HbA_{1c} Ortalaması (%) ile Sağ KİM Kalınlığı Korelasyonu



Figür – 11. Grup - II’de HbA_{1c} Ortalaması (%) ile Sol KİM Kalınlığı Korelasyonu

Grup-II’de HbA_{1c} ortalaması ile Sağ KİM kalınlığı arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile incelendi, zayıf, pozitif yönde ve anlamlı bir korelasyon bulundu ($r = 0,352$, $p = 0,024$, Figür-10). Grup-II’de HbA_{1c} ortalaması ile Sol KİM kalınlığı arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile incelendi, yine zayıf, pozitif yönde ve anlamlı bir korelasyon bulundu ($r = 0,356$, $p = 0,022$, Figür-11).

5. TARTIŞMA

DM tanılı hastalarda, kardiyovasküler hastalıklar ve onun komplikasyonları olan KAH, KY, atriyal fibrilasyon (AF), inme, PAH riskinde artış görülmektedir (8). Tip 2 DM, kardiyovasküler risk azaltılması için detaylı, multifaktöriyel stratejileri ve tedavileri gerektiren kompleks bir hastalıktır. Tip 2 DM tanılı hastalarda sağlıklı popülasyona göre kardiyovasküler olaylardan ölüm riski 2–4 kat artmış olarak bulunmuştur (251). Prediyabet veya hiperglisemik durum veya non–diyabetik hiperglisemi durumlarında sağlıklı popülasyona oranla kardiyovasküler olaylar, KAH ve inme riski artmış olarak bulunmuştur (252). KİM kalınlığı aterosklerozis ve kardiyovasküler sağ kalımla yakından ilişkilidir (11). Literatürde KİM kalınlığı ile DM ve Prediyabet ilişkisini inceleyen birçok çalışma bulunmakla birlikte hastaların tanıdan itibaren olan yaşam boyu HbA_{1c} ortalamaları ile KİM kalınlığını ilişkilendiren çalışmalara çok rastlamadık. Bu çalışmanın en önemli sonuçları; 1; çalışmamızda, gruplara göre kronik hastalıkların görülme durumu incelendiğinde Diyabetik ve Prediyabetik hasta gruplarında HT ve KAH görülme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur, 2; DM tanılı hastalarda ortalama Sağ KİM ve Sol KİM kalınlıkları Prediyabet tanılı hastalara göre daha yüksek olarak tespit edilmiş olup, bu yükseklik istatistiksel açıdan daha anlamlı bulunmuştur, 3; proteinüri ve albüminüri düzeyleri istatistiksel açıdan DM tanılı hastalarda Prediyabet tanılı hastalara göre daha yüksek bulunmuştur, 4; trigliserit değeri DM tanılı hastalarda Prediyabet tanılı hastalara göre istatistiksel açıdan daha anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur, 5; DM tanılı hastalarda HbA_{1c} ortalaması ile Sağ ve Sol KİM kalınlıkları arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile incelendiğinde anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır, 6; Prediyabetik hastalarda HbA_{1c} ortalaması ile Sağ KİM kalınlığı arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile incelendiğinde anlamlı bir korelasyon bulunmuştur, 7; Prediyabetik hastalarda HbA_{1c} ortalaması ile Sol KİM kalınlığı arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile incelendiğinde anlamlı bir korelasyon bulunmuştur.

DM’de, HT, dislipidemi, yağlı karaciğer hastalığı, PCOS, obezite ve OSAS gibi modifiye edilebilir veya modifiye edilemeyen risk faktörleri ile multifaktöriyel yollarla gelişen komplikasyonlar görülmektedir (253). Prediyabette hiperglisemik durum ve insülin direnci ile birlikte aterosklerotik değişiklikler gözlenir, MI, inme ve

PAH sıklığında artış görülür (254). Çalışmamızda en sık görülen ek hastalık ve komplikasyonlar incelendiğinde, DM tanılı hastaların %75'inde HT görülmekte iken Prediyabet tanılı hastaların %43,9'unda KY mevcut olduğu görülmektedir. B K Sahay ve arkadaşlarının çalışmalarında (255) sağlıklı popülasyona göre DM tanılı hastalarda HT görülme prevalansının 1.5–2 kat arttığı gösterilmiştir. DM tanılı hastalarda HT bulunması, KAH ve inme gibi komplikasyonlar aracılığı ile mortalitede 4-5 kat artış gösterilmiştir (255). Xiaoyan Cai ve arkadaşlarının (256) Prediyabet ve KY ilişkisi üzerine yaptıkları araştırmada Prediyabetik durumun KY riskinde artışa neden olduğu gösterilmiştir. DM tanılı hastalarımızda yüksek HT görülme oranının genetik, çevresel ve psikososyal faktörlerle birlikte tedavi hedefinde bulunmayan DM tanılı hastalarda komplikasyonların daha sık gelişmesi nedeni olabileceğini düşündük. Ek olarak, Prediyabet tanılı hastalarımızda yüksek KY görülme oranının genetik, çevresel ve psikososyal faktörlerle birlikte önerilen yaşam tarzı değişiklikleri ve tedavi eşiğini belirlemede önemli olan takip sıklığı uyumsuzluğu nedeni olabileceğini düşündük.

Dünya genelinde Tip 2 DM tanısı bulunan $\approx$ %50 hastada KBH görülmektedir ve bu durum hastalık prognozunu etkilemektedir (257). Hiperglisemi, hemodinamik değişkenliğe yol açmakla birlikte metabolik ve inflamatuvar yolakları da etkilemektedir (258). Çalışmamızda DM tanılı hastalarda KBH görülme oranı %25 iken Prediyabet tanılı hastalarda KBH görülme oranı %22'dir. KBH, sodyum tutulumu ile birlikte volüm ekspansiyonu, düşük serum albümin düzeyleri, anemi, KBH kemik mineral hastalığı ve toksik madde akümüülasyonu ile aterosklerozis, kardiyomyopati ve kardiyovasküler komplikasyonlarda artışa neden olur (224). Diyabetik ve non-diyabetik popülasyonda artmış KİM kalınlığının inme açısından bağımsız risk faktörü olması ile birlikte S.Vigili de Kreutzenberg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (259) artmış KİM kalınlığının mikroangiopati üzerindeki olası belirteci olabilmesi durumu incelenmiş ve diyabetik hastalarda kronik inflamasyonun zayıf ilişkisi gösterilmiştir. Çalışmamızda DM tanılı hastalarda SVH görülme oranı %8,3 iken Prediyabet tanılı hastalarda SVH görülme oranı %7,3'tür. KAH dahil olmak üzere Tip 2 DM tanılı hastaların %75'i kardiyovasküler hastalıklar sonucundan ölmektedir (260). Xiaoyan Cai ve arkadaşlarının (256) yaptığı çalışmada normoglisemik hastalarla karşılaştırıldığında Prediyabetik hastaların KAH görülme riskinde artış olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda, DM ve Prediyabet tanılı hastalarda HT ve KAH görülme sıklığı

artmışken; KBH, KY ve SVH arasındaki ilişki incelendiğinde görülme sıklığında farklılık gösterilmemiştir. Mitsuru Ohishi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (261) ortaya konan sonuca benzer şekilde DM ve hiperglisemik durum ile karakterize Prediyabet tanılı hastalarda periferik arteriyel rezistans artmakta, vasküler remodelling ve hiperinsülinemi ve hiperglisemi ile ortaya çıkan artmış total vücut suyuna neden olmaktadır. Bu patofizyolojik mekanizma ile DM tanılı hastalarda sistemik kan basıncı artmakta ve HT'ye yol açmaktadır. Scott M. Grundy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (262) ortaya konan sonuca benzer şekilde DM ve hiperglisemik durum ile karakterize Prediyabet tanılı hastalarda insülin direnci ve hiperglisemik durum düşük dereceli inflamasyona yol açmakta, artmış oksidatif stres, endotelial disfonksiyon ve aterosklerotik süreçte artış gözlenmektedir. DM tanılı hastalarda KAH ve MI sıklığında 2–4 kat sıklıkta artış gözlenmektedir. Çalışmamızda DM ve Prediyabet tanılı hastalarda HT ve KAH görülme sıklığında görülen artışın literatürde ilgili konularda görülen çalışmalarda ortaya konan sonuçlar gibi insülin direnci ile ortaya çıkan hiperglisemi ve hiperinsülinemi nedeni olduğunu ve KİM kalınlık artışı üzerine etkili olduğunu düşünmekteyiz. Ek olarak, çalışmamızda DM tanılı hastalarda yaş ortalaması Prediyabet tanılı hastaların yaş ortalamasına göre istatistiksel olarak daha anlamlı olacak şekilde yüksek bulundu. Çalışmamızın sonuçları ışığında, yaş artışının KİM kalınlık artışına neden olabileceğini düşündük.

Aterosklerozis, genellikle yaşamın erken yaşlarında oluşmaya başlayan endotelial disfonksiyonu sonucunda büyük ve orta çaplı elastik musküler arterlerde yeni formasyon oluşumuna neden olan inflamatuvar bir hastalıktır (263). B–modu US ile aterosklerozisin arteriyel duvar yapısında gösterdiği tüm evreler tespit edilebilir (264). B–modu US ile aterosklerozisin non – invaziv olarak görüntülenmesi submilimetrik yapılarda görülen submilimetrik değişiklikler ile ortaya konmaktadır. M.A. Espeland ve arkadaşlarının ortaya koyduğu statin tedavisi ile ilişkilendirilen meta-analizde (265) aterosklerozisin statin tedavisi ile yıllık KİM kalınlığında 0,012 azalmanın kardiyovasküler komplikasyonlarla azalma ile birlikte olduğunu göstermiştir. M.L. Bots ve arkadaşlarının ortaya koyduğu Rotterdam çalışması (266) ve M. Hollander ve arkadaşlarının ortaya koyduğu Rotterdam çalışmasında (267) KİM kalınlığındaki artışın inme, anjina pectoris, intermittan kladikasyo ve esansiyel HT ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ek olarak KİM ölçümleri yapılmasının sadece serebrovasküler

olaylarla değil aynı zamanda kardiyak ve periferik vasküler olaylar açısından prediktif değerinin olduğu gösterilmiştir (268). DM tanılı hastalarda KİM kalınlık ölçümü kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylar gibi komplikasyonların gelişme riskini ortaya koyma açısından büyük önem taşımaktadır (269). DM, aterosklerotik değişiklikleri tetikler, KİM kalınlığı, DM tanı süresi ve DM komplikasyonları ile koreledir (270). DM tanılı hastalarda KİM kalınlığı artmıştır (271). 2003 yılında yayımlanan Tip 1 DM hastalarında intensif tedavi ile KİM kalınlığı arasındaki ilişkiyi inceleyen DCCT/Diyabet Araştırmaları ve Komplikasyonları Epidemiyolojisi (EDIC) çalışmasında (6) ilk 1 yılda Diyabetik ve Non – Diyabetik Sağlıklı kohort arasında KİM kalınlıklarında anlamlı farklılık bulunmamış olup izlemde 6. yılda Diyabetik kohortta KİM kalınlığı anlamlı şekilde artmış olarak bulunmuştur. Atilla Bulut ve arkadaşlarının Prediyabet tanılı hastalar ile sağlıklı popülasyonun KİM kalınlıklarını karşılaştırdıkları çalışmaya göre (272) Prediyabetik hastalarda KİM kalınlığı sağlıklı popülasyona göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş olup, B–mod US ile KİM kalınlık ölçümü uygulamasının Tip 2 DM ve Prediyabetik hastalarda erken aterosklerozis gelişimini gösterebilme açısından önemi vurgulanmıştır. Çalışmamızda, DM tanılı hastalarda ortalama Sağ KİM ve Sol KİM kalınlıkları Prediyabet tanılı hastalara göre daha yüksek olarak tespit edilmiş ve bu yükseklik istatistiksel açıdan daha anlamlı bulunmuş olup, ek olarak DM, Prediyabet ve sağlıklı popülasyon KİM kalınlıkları karşılaştırılması yapıldığında, DM ve Prediyabet tanılı hastalarda sağlıklı popülasyona oranla KİM kalınlığında anlamlı derecede artış olduğu görülmüştür. Özellikle Prediyabetik hastalarda erken tanı, izlem ve KİM kalınlık ölçümü takibinin olası komplikasyonları ön görme açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Diyabetik böbrek hastalığı, persistan olarak yüksek albüminüri düzeyi ve GFR’de azalma ile karakterizedir. Hiperglisemik durum böbrekte metabolik ve hemodinamik değişikliklere neden olur, sonuç olarak endotelyal disfonksiyon, glomerüler hiperfiltrasyon ve inflamasyon ortaya çıkar. Özellikle podositler olmak üzere glomerüler düzeyde ortaya çıkan hasarlanma ile glomerüler albümin permeabilitesi artmaktadır (273). DM’de persistan olarak görülen mikroalbüminürinin kardiyak ve diyastolik disfonksiyona neden olduğu gösterilmiştir (274). <30 mg/gün düşük dereceli albüminüri düzeyinde bile HT tanılı hastalarda sol ventrikül hipertrofisi ve sol ventriküler diyastolik disfonksiyona neden olduğu gösterilmiştir (275). Tip 2 DM tanılı hastalarda

yürütülen 13 çalışmalık bir meta-analizde yaş, erkek cinsiyet, uzun DM tanı süresi, yüksek sistolik ve diyastolik kan basıncı, HbA_{1c} ve plazma trigliserit düzeyleri albümini riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur (276). Çeşitli çalışmalarda, diyabetik böbrek hastalığı bulunan proteinürik veya albüminürik hastalara göre non-proteinürik ve non-albüminürik diyabetik böbrek hastalığı bulunan hastalarda daha yavaş GFR düşüşü ve azalmış renal yetmezlik riski olduğu gösterilmiştir (277-279). Matthew R. Weir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (280) mikroalbuminüri kardiyovasküler mortaliteyi ön görmede prediktif geleneksel bir risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür. Charles C. Hsu ve arkadaşlarının yaptığı 10,113 kişi katılımlı Toplumda Aterosklerozis Riski (ARIC) çalışmasında Tip 2 DM tanılı hastalarda hiperglisemi ve hipertrigliseridemi ile albüminüri düzeyinin ilişkili olduğu gösterilmiştir (281). Bizim çalışmamızda proteinüri ve albüminüri düzeyleri istatistiksel açıdan DM tanılı hastalarda Prediyabet tanılı hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda elde ettiğimiz verilere göre albüminüri düzeyinin özellikle Tip 2 DM tanılı hastalarda kardiyovasküler komplikasyon ve olaylar için ön gördürücü olabileceğini düşündük.

DM tanılı hastalarda insülin yokluğu veya insülin direnci sonucunda dislipidemi sıkça görülebilmektedir (282). Diyabetik hasta popülasyonunda yüksek trigliserit ve düşük HDL düzeyleri daha sık olarak görülmektedir. Japonya'da Japon toplumu ile gerçekleştirilen bir çalışmada Tip 2 DM'de görülen hipertrigliseridemini ilişkili kardiyovasküler komplikasyonları ön görmede HbA_{1c} düzeyi ve LDL düzeylerine göre daha önemli prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir (283). Diyabetik böbrek hastalığında aşırı proteinüri/hipoalbumineminin LDL düzeyini önemli derecede artırdığı ve renal disfonksiyonla birlikte HDL düzeylerinde azalmanın ortaya çıktığı gösterilmiştir (284). Diyabetik böbrek hastalığı progresyonu ile kardiyovasküler komplikasyonların artışında dislipidemini önemli rolü mevcuttur. Hipertrigliseridemi, visseral obezite, metabolik sendrom ve Tip 2 DM'de görülen yaygın bir lipid disfonksiyon durumudur. Hipertrigliseridemi genellikle düşük HDL düzeyi ve yüksek LDL düzeyleri ile ilişkili olup artmış kardiyovasküler riske neden olur (285). DM tanılı hastalarda fibrat tedavisinin etkisini inceleyen VA-HIT çalışmasında (286) elde edilen verilere göre sağlıklı popülasyona göre Gemfibrozil tedavisi alan 627 DM tanılı hastada kronik kardiyovasküler hastalık, MI ve inme riskinde %24 azalma olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda trigliserit değeri DM tanılı hastalarda Prediyabet tanılı hastalara göre

istatistiksel açıdan daha anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur. Özellikle Diyabetik hasta popülasyonunda olmak üzere DM ve Prediyabet tanılı hastalarda serum trigliserit düzeyi başta olmak üzere serum lipid düzeylerinin tayin ve takip edilmesinin kardiyovasküler komplikasyonları ön görmede ve tedavi planı açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Genel popülasyonda KİM kalınlığı subklinik organ hasarı ve kardiyovasküler komplikasyonları ön gören belirteçlerdendir. Diyabetik hastalarda DM tanısı olmayanlara göre daha yüksek KİM kalınlıkları tespit edilmiştir ve DM tanılı hastalarda diğerlerine göre KİM kalınlığı ortalama olarak 0,13 mm daha fazla bulunmuştur (287, 288). DM tanısı olmayan bozulmuş glukoz toleransı olan ve Prediyabet tanısı bulunanlarda DM tanısı bulunanlara göre daha az olmakla birlikte KİM kalınlığında artış görülmüştür (288). Matthias W. Lorenz ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği genel popülasyonda KİM kalınlığı ile kardiyovasküler komplikasyonları ilişkilendiren meta-analizde, genel popülasyonda KİM kalınlık artışı ile kardiyovasküler olay progresyonu arasında ilişki gösterilememiştir (289). Matthias W. Lorenz ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada (290), DM tanılı hastalarda KİM kalınlığı ve vasküler olaylar arasındaki ilişki bilinmesine rağmen KİM kalınlığı ve vasküler risk arasında ilişki ortaya konulamamıştır. Bu verilere göre DM tanılı hastalarda KİM progresyonunun klinik ön görü sağlayamayacağı düşünülmüştür (290). Jussi Inkeri ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği uzun süreli glisemik kontrol sağlanan Tip 1 DM hastalarında gerçekleştirilen KİM kalınlığı ile korelasyonu inceleyen çalışmalarında (291) Tip 1 DM’li hastalarda ortalama KİM kalınlığı 0,606 mm ve tanı aldıktan itibaren olan ortalama HbA_{1c} düzeyleri %8.0 olarak bulunmuş olup KİM kalınlığı ile ortalama HbA_{1c} düzeyleri arasında ilişki gösterilememiştir. Reze Pramayudha ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği yeni tanı DM ile sağlıklı popülasyondaki HbA_{1c} düzeyleri ile KİM kalınlığı arasındaki korelasyonu inceledikleri çalışmalarında (292) yeni tanı Tip 2 DM olan hastalarda KİM kalınlıkları arasında orta düzeyde pozitif korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda, DM tanılı hastalarda HbA_{1c} ortalaması ile Sağ ve Sol KİM kalınlıkları arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile incelendiğinde anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Erken evrede tanı alan yeni tanı DM olan ve uzun süreli glisemik kontrol sağlanan DM tanılı hastalarda tanı anından itibaren alınan HbA_{1c} ortalamasının tedavi HbA_{1c} hedefinde olmayan ve kardiyovasküler komplikasyon

gelişmiş hastalara göre daha düşük olacağı kanaatindeyiz. Çalışmamızda yeni tanı olan DM tanılı hastalar olduğu kadar tedavi ile HbA_{1c} düzeyleri hedefte olan hastalar da mevcuttu. Uzun süreli glisemik kontrol sağlanmış hastalarda HbA_{1c} hedefine tedaviyle ulaşılmış olabileceğini, ancak DM sekonder irreversible komplikasyonların gelişmesi sonrasında gelişen KAH, HT, KY vb komplikasyonların KİM kalınlığını artırabileceğini düşündük. Ek olarak, uzun süreli glisemik kontrol sağlanan DM tanılı hastalarda KİM kalınlık ölçümlerinin daha düşük seviyede olduğunu tespit ettik. Buna göre makrovasküler aterosklerozis erken komplikasyonlarının DM tanılı hastalarda glisemik kontrolden güçlü şekilde etkilenmediğini ve DM’de hiperglisemik durumun KİM kalınlığı üzerine olan etkisinin DM komplikasyonlarından bağımsız olarak değerlendirilemeyeceğini düşündük.

Diyabet, yüksek morbidite ve mortaliteye sahip, aterosklerozis ve kardiyovasküler komplikasyonlara yol açan kronik bir hastalıktır. Diyabetik hastalarda HbA_{1c} düzeyi hedefi ve komplikasyonların önlenmesi için anti-diyabetik ajanlar ve statin tedavileri etkinlik sağlasa da DM efektif tedavisi erken evrelerde hastalık yönetimi gerektirir (293, 294) . Prediyabet, sadece DM gelişimi açısından değil, aynı zamanda kardiyovasküler hastalıkların gelişimi açısından da önemli bir risk faktörüdür. Kristina Færch ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (295), Prediyabetik hastalar Normoglisemik popülasyonla karşılaştırılmış ve Prediyabetik hasta grubunda kardiyovasküler hastalık riski %20 daha fazla olarak bulunmuştur. Prediyabet, DM’de görülen mikro ve makrovasküler komplikasyonların görülebildiği toksik bir durumdur (296). Ahmed Muhammed ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği Prediyabetik hastaların KAH ile korelasyonunu inceleyen çalışmanın sonuçlarına göre (294) Diyabetik ve Normoglisemik hasta gruplarına göre Prediyabetik hasta grubunda KAH gelişme riskinin daha fazla olduğunu öne sürmüşlerdir. Benzer olarak, J.F. Santos ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada (297) Prediyabetik hasta grubunda, koroner anjiyografi sonucunda KAH tanısı konulan hastaların daha fazla olduğu gösterilmiştir. Shaotao Zang ve arkadaşlarının HbA_{1c} düzeyi ile akut koroner sendrom arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında (298), Prediyabetik hastalarda artan HbA_{1c} düzeyi ile DM tanılı hastalara göre daha yüksek lipid içeriğine sahip, ince fibröz başlıklı, daha fazla makrofaj infiltrasyonu görülen , daha kalsifiye içerikli daha kompleks ve aktif plak oluşumu arasında bağımsız ilişki gösterilmiştir. Kötü glisemik kontrol, kardiyovasküler

hastalık riskinde artış ile ilişkilidir (299). 10 yıla varan gözlemsel periyodun bulunduğu bir çalışmada, Prediyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı gösterilmiştir (300). Roshan Kumar Mahat ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği Prediyabetik grupta aterosklerotik indeksleri inceleyen çalışmada (301), Prediyabetik hasta grubunda sağlıklı hasta grubuna göre KİM kalınlıkları daha yüksek olarak bulunmuş ve bunun aterosklerotik indeks olarak kullanılıp Prediyabetik hastalarda kardiyovasküler komplikasyonları ön görmede önemli olabileceğini ifade etmişlerdir. Çalışmamızda, Prediyabetik hastalarda HbA_{1c} ortalaması ile Sağ KİM kalınlığı arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile incelendiğinde anlamlı bir korelasyon bulundu. Ek olarak, Prediyabetik hastalarda HbA_{1c} ortalaması ile Sol KİM kalınlığı arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile incelendiğinde anlamlı bir korelasyon bulundu. Prediyabetik hastalarda kardiyovasküler komplikasyon riskinin arttığı gösteren bir çok çalışma sonucu ile birlikte KİM kalınlığı ve kardiyovasküler mortaliteyi artırabilecek HT, KAH, KBH gibi kronik hastalıkların varlığının da KİM kalınlık artışı üzerinde etkili olabileceği düşünüldü. Ek olarak, tanı anından itibaren alınan HbA_{1c} ortalamasının dikkate alınması nedenli tedavi hedefi sağlanmış, statin veya anti-diyabetik tedavi başlanmış hastalarda KİM kalınlığında gerileme olabileceği ön planda düşünüldü ve belirtilen ek kronik hastalıklar ve DM tanılı hastalarda KİM kalınlığında azalmaya neden olacak tedavi ve yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte DM tanılı hasta grubunda HbA_{1c} ortalaması düzeyi ile KİM kalınlığı arasında anlamlı korelasyon bulunmayıp, Prediyabetik hasta grubunda korelasyon olduğu sonucuna ulaşılması özellikle Prediyabetik grupta ön görülen yaşam tarzı değişikliğinin yeteri kadar uygulanamaması, takip eksikliği, sedanter yaşam, DM tanılı hasta grubunda aktif tedavi ile KİM kalınlığında anlamlı gerileme olabileceğinin düşünülmesi ve çalışmamızda tanı anından itibaren tüm HbA_{1c} düzeylerinin ortalamasının kullanılması faktörlerinin özellikle Prediyabetik hastalarda HbA_{1c} düzeyi ile KİM kalınlığı arasındaki ilişki üzerinde belirleyici olduğunu düşündük.

Çalışmamızın kısıtlılıkları olarak; Sağlıklı Kontrol Grubu'nun katılımcı isteği ve onayı nedenli, takiplerinde KİM kalınlık ölçümleri hariç ek biyokimyasal veri ve kronik hastalıklarının bilinmemesi ve belirtilmemesi, çalışmaya dahil edilen hasta sayısında kısıtlılık, DM ve Prediyabet tanılı hastaların tanı sürelerinin çalışmada yer almaması, DM ve Prediyabet tanılı hastaların aldığı tedaviler ve bu tedavilerin özellikle KİM kalınlık ve HbA_{1c} ortalaması düzeyi üzerine olan etkisinin ortaya konulamaması, DM ve

Prediyabet tanılı hastaların yaşam boyu HbA_{1c} ortalamalarının kullanılması ve hastaların tanı anından itibaren başvurdukları farklı kliniklerde labaratuvar koşullarında tek bir HbA_{1c} standardizasyonunun bulunmaması, anemik hastaların HbA_{1c} tespitinde çalışmaya dahil edilme sürecinde ayrı olarak kategorize edilmemesi, KİM kalınlığı kesitsel olarak tespit edilip, yanıt değerlendirme, takip ve progresyon için KİM kalınlık ölçümü takibinin olmaması ve DM ve Prediyabet hariç ek kronik hastalıkların istatistiksel olarak KİM kalınlığı ile istatistiksel ilişkisinin belirtilmemesi olarak düşündük.



6.SONUÇ

Çalışmamıza 18–90 yaş arasında bulunan 48 DM tanılı ve 41 Prediyabet tanılı olmak üzere 89 hasta ve 40 Sağlıklı Kontrol Grubu dahil edilmiştir. Amacımız; bu çalışmayla, DM ve Prediyabetik hastalarda takip ile komplikasyon gelişimini ön görebilecek non–invaziv metodlara yaklaşımı yeniden gözden geçirmek ve geliştirmektir. Çalışmamıza dahil edilen hastaların HT, KAH, KY, KBH ve SVH gibi ek kronik hastalıklarını ve DM ve Prediyabetik durumun hangi komplikasyonlara yol açabileceğini değerlendirdik. Özellikle DM ve Prediyabetik grupta hastaların tanı anından itibaren alınan ortalama HbA_{1c} düzeyi ile bilateral KİM kalınlıkları arasındaki ilişki ve korelasyonu değerlendirdik. Özellikle Prediyabetik aşamada ortalama HbA_{1c} düzeyi ile bilateral KİM kalınlıklarının korelasyon gösterdiğini ve tedavi ve takip ile DM tanılılarda KİM kalınlığının gerileyebileceği kanaatine vardık, ek olarak hiperglisemik durum ile aterosklerozis ve kardiyovasküler komplikasyonlar arasında ilişki bulunduğunu düşündük.

Metabolik sendrom ve obezitenin modern dünyanın en önemli sağlık sorunlarından biri haline gelmesi nedeniyle hiperglisemik durumun Tip 2 DM'ye progresyon göstermeden yaşam tarzı değişikliği ve önerilen takip, izlem ve tedavi modaliteleri ile komplikasyonlar ve mortalitede önemli ölçüde azalma sağlayacağını düşünüyoruz.

7.KAYNAKLAR

1. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2023;389(24):2221-32.
2. Hannon TS, Arslanian SA. Obesity in Adolescents. *New England Journal of Medicine*. 2023;389(3):251-61.
3. Ismail-Beigi F. Glycemic Management of Type 2 Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(14):1319-27.
4. Group TGS. Glycemia Reduction in Type 2 Diabetes — Microvascular and Cardiovascular Outcomes. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(12):1075-88.
5. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(15):1425-35.
6. Group The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research. Intensive Diabetes Therapy and Carotid Intima–Media Thickness in Type 1 Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(23):2294-303.
7. Kalyani RR. Glucose-Lowering Drugs to Reduce Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(13):1248-60.
8. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2023;44(39):4043-140.
9. Committee ADAPP. Summary of Revisions: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. 2023;47(Supplement_1):S5-S10.
10. Hansson GK. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(16):1685-95.
11. Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, O'Donnell CJ, Wolf PA, D'Agostino RB. Carotid-Wall Intima–Media Thickness and Cardiovascular Events. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(3):213-21.
12. La Sala L, Prattichizzo F, Ceriello A. The link between diabetes and atherosclerosis. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2019;26(2_suppl):15-24.
13. Joseph Loscalzo AF, Dennis Kasper, Stephen Hauser, Dan Longo, J. Larry Jameson. *Harrison's Principles of Internal Medicine, Twenty-First Edition (Vol.1 & Vol.2)*. 21 ed: McGraw Hill / Medical; 2022. 2\15164 p.
14. Obezite, Lipid Metabolizması, Hipertansiyon Çalışma Grubu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2019. Nisan 2019(8.baskı).
15. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(3):254-66.
16. Lipy RJ. The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *J Manag Care Pharm*. 2003;9(1 Suppl):2-5.
17. Sherling DH, Perumareddi P, Hennekens CH. Metabolic Syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2017;22(4):365-7.

18. Mann JP, Savage DB. What lipodystrophies teach us about the metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2019;129(10):4009-21.
19. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(17):1625-38.
20. Gilbert CA, Slingerland JM. Cytokines, Obesity, and Cancer: New Insights on Mechanisms Linking Obesity to Cancer Risk and Progression. *Annual Review of Medicine*. 2013;64(1):45-57.
21. Nawrocki AR, Scherer PE. The delicate balance between fat and muscle: adipokines in metabolic disease and musculoskeletal inflammation. *Curr Opin Pharmacol*. 2004;4(3):281-9.
22. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365(9468):1415-28.
23. Shimomura I, Funahashi T, Takahashi M, Maeda K, Kotani K, Nakamura T, et al. Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: Possible contributor to vascular disease in obesity. *Nature Medicine*. 1996;2(7):800-3.
24. Matsumoto S, Kishida K, Shimomura I, Maeda N, Nagaretani H, Matsuda M, et al. Increased plasma HB-EGF associated with obesity and coronary artery disease. *Biochemical and biophysical research communications*. 2002;292(3):781-6.
25. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(1):29-33.
26. Ghadge AA, Khaire AA. Leptin as a predictive marker for metabolic syndrome. *Cytokine*. 2019;121:154735.
27. Li W-C, Hsiao K-Y, Chen IC, Chang Y-C, Wang S-H, Wu K-H. Serum leptin is associated with cardiometabolic risk and predicts metabolic syndrome in Taiwanese adults. *Cardiovascular Diabetology*. 2011;10(1):36.
28. Vankoningsloo S, Piens M, Lecocq C, Gilson A, De Pauw A, Renard P, et al. Mitochondrial dysfunction induces triglyceride accumulation in 3T3-L1 cells: role of fatty acid beta-oxidation and glucose. *J Lipid Res*. 2005;46(6):1133-49.
29. Baothman OA, Zamzami MA, Taher I, Abubaker J, Abu-Farha M. The role of Gut Microbiota in the development of obesity and Diabetes. *Lipids in Health and Disease*. 2016;15(1):108.
30. Shen W, Punyanitya M, Chen J, Gallagher D, Albu J, Pi-Sunyer X, et al. Waist circumference correlates with metabolic syndrome indicators better than percentage fat. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14(4):727-36.
31. Zarghamravanbakhsh P, Frenkel M, Poretsky L. Metabolic causes and consequences of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabol Open*. 2021;12:100149.
32. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 1999;83(9b):25f-9f.
33. Gaudet D, Alexander VJ, Baker BF, Brisson D, Tremblay K, Singleton W, et al. Antisense Inhibition of Apolipoprotein C-III in Patients with Hypertriglyceridemia. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(5):438-47.
34. Mani P, Ren HY, Neeland IJ, McGuire DK, Ayers CR, Khera A, et al. The association between HDL particle concentration and incident metabolic syndrome in the multi-ethnic Dallas Heart Study. *Diabetes Metab Syndr*. 2017;11 Suppl 1(Suppl 1):S175-s9.

35. Chauhan A, Singhal A, Goyal P. TG/HDL Ratio: A marker for insulin resistance and atherosclerosis in prediabetics or not? *J Family Med Prim Care*. 2021;10(10):3700-5.
36. Rygiel K. Hypertriglyceridemia - Common Causes, Prevention and Treatment Strategies. *Curr Cardiol Rev*. 2018;14(1):67-76.
37. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech*. 2009;2(5-6):231-7.
38. Muniyappa R, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Cardiovascular Actions of Insulin. *Endocrine Reviews*. 2007;28(5):463-91.
39. Asano T, Fujishiro M, Kushiyaama A, Nakatsu Y, Yoneda M, Kamata H, et al. Role of phosphatidylinositol 3-kinase activation on insulin action and its alteration in diabetic conditions. *Biol Pharm Bull*. 2007;30(9):1610-6.
40. Cabandugama PK, Gardner MJ, Sowers JR. The Renin Angiotensin Aldosterone System in Obesity and Hypertension: Roles in the Cardiorenal Metabolic Syndrome. *Med Clin North Am*. 2017;101(1):129-37.
41. Lassègue B, Griendling KK. NADPH oxidases: functions and pathologies in the vasculature. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(4):653-61.
42. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(1):102-10.
43. Khaodhilar L, Ling PR, Blackburn GL, Bistrian BR. Serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein correlate with body mass index across the broad range of obesity. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2004;28(6):410-5.
44. Liu Q, Yuan B, Lo KA, Patterson HC, Sun Y, Lodish HF. Adiponectin regulates expression of hepatic genes critical for glucose and lipid metabolism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012;109(36):14568-73.
45. Kubota N, Yano W, Kubota T, Yamauchi T, Itoh S, Kumagai H, et al. Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. *Cell Metab*. 2007;6(1):55-68.
46. Padmalayam I, Suto M. Role of adiponectin in the metabolic syndrome: current perspectives on its modulation as a treatment strategy. *Curr Pharm Des*. 2013;19(32):5755-63.
47. Swarup S, Goyal A, Grigorova Y, Zeltser R. *Metabolic Syndrome*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
48. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet*. 2004;364(9438):937-52.
49. Ezkurdia A, Ramírez MJ, Solas M. Metabolic Syndrome as a Risk Factor for Alzheimer's Disease: A Focus on Insulin Resistance. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5).
50. Enserro DM, Vasan RS, Xanthakis V. Twenty-Year Trends in the American Heart Association Cardiovascular Health Score and Impact on Subclinical and Clinical Cardiovascular Disease: The Framingham Offspring Study. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(11):e008741.
51. Zhou L, Liu J, An Y, Wang Y, Wang G. Plasma Homocysteine Level Is Independently Associated With Conventional Atherogenic Lipid Profile and Remnant Cholesterol in Adults. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:898305.

52. Olivieri O, Bassi A, Stranieri C, Trabetti E, Martinelli N, Pizzolo F, et al. Apolipoprotein C-III, metabolic syndrome, and risk of coronary artery disease. *J Lipid Res.* 2003;44(12):2374-81.
53. Rinella ME, Lazarus JV, Ratzliff V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology.* 2023;78(6):1966-86.
54. Lee W, Lee HJ, Jang HB, Kim H-J, Ban H-J, Kim KY, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) is identified as a potential biomarker of insulin resistance in skeletal muscle. *Scientific Reports.* 2018;8(1):2133.
55. Diehl AM, Day C. Cause, Pathogenesis, and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *New England Journal of Medicine.* 2017;377(21):2063-72.
56. Heymann F, Tacke F. Immunology in the liver—from homeostasis to disease. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology.* 2016;13(2):88-110.
57. Arrese M, Cabrera D, Kalergis AM, Feldstein AE. Innate immunity and inflammation in NAFLD/NASH. *Digestive diseases and sciences.* 2016;61:1294-303.
58. Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology.* 2011;140(1):124-31.
59. Adams LA, Harmsen S, Sauver JLS, Charatcharoenwittaya P, Enders FB, Therneau T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of death among patients with diabetes: a community-based cohort study. *The American journal of gastroenterology.* 2010;105(7):1567.
60. Younossi ZM, Stepanova M, Rafiq N, Makhlof H, Younoszai Z, Agrawal R, et al. Pathologic criteria for nonalcoholic steatohepatitis: interprotocol agreement and ability to predict liver-related mortality. *Hepatology.* 2011;53(6):1874-82.
61. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology.* 2015;61(5):1547-54.
62. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwittaya P, et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2015;149(2):389-97. e10.
63. Chen LY, Zhu WH, Chen ZW, Dai HL, Ren JJ, Chen JH, et al. Relationship between hyperuricemia and metabolic syndrome. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2007;8(8):593-8.
64. Raya-Cano E, Vaquero-Abellán M, Molina-Luque R, De Pedro-Jiménez D, Molina-Recio G, Romero-Saldaña M. Association between metabolic syndrome and uric acid: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports.* 2022;12(1):18412.
65. Janes F, Cifù A, Pessa ME, Domenis R, Gigli GL, Sanvilli N, et al. ADMA as a possible marker of endothelial damage. A study in young asymptomatic patients with cerebral small vessel disease. *Scientific Reports.* 2019;9(1):14207.
66. Shih H-M, Chuang S-M, Lee C-C, Liu S-C, Tsai M-C. Addition of Metabolic Syndrome to Albuminuria Provides a New Risk Stratification Model for Diabetic Kidney Disease Progression in Elderly Patients. *Scientific Reports.* 2020;10(1):6788.
67. Saadi MM, Roy MN, Haque R, Tania FA, Mahmood S, Ali N. Association of microalbuminuria with metabolic syndrome: a cross-sectional study in Bangladesh. *BMC Endocrine Disorders.* 2020;20(1):153.

68. Jialal I. The Role of the Laboratory in the Diagnosis of the Metabolic Syndrome. *American Journal of Clinical Pathology*. 2009;132(2):161-2.
69. Dadachanji R, Patil A, Joshi B, Mukherjee S. Elucidating the impact of obesity on hormonal and metabolic perturbations in polycystic ovary syndrome phenotypes in Indian women. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246862.
70. Luo J, Hodge A, Hendryx M, Byles JE. Age of obesity onset, cumulative obesity exposure over early adulthood and risk of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2020;63(3):519-27.
71. Friedman JM. Leptin and the regulation of body weigh. *Keio J Med*. 2011;60(1):1-9.
72. Farooqi S. Obesity and thinness: insights from genetics. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2023;378(1888):20220205.
73. Mendes de Oliveira E, Keogh JM, Talbot F, Henning E, Ahmed R, Perdikari A, et al. Obesity-Associated GNAS Mutations and the Melanocortin Pathway. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(17):1581-92.
74. Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J Endocrinol Invest*. 2015;38(12):1249-63.
75. Beales PL. Chapter 5 - Obesity in Single Gene Disorders. In: Bouchard C, editor. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 94: Academic Press; 2010. p. 125-57.
76. Büscher AK, Cetiner M, Büscher R, Wingen AM, Hauffa BP, Hoyer PF. Obesity in patients with Bardet-Biedl syndrome: influence of appetite-regulating hormones. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(11):2065-71.
77. Hebebrand J. Chapter 1 - Overarching Key Issues for Feeding, Eating, and Weight Disorders. In: Hebebrand J, Herpertz-Dahlmann B, editors. *Eating Disorders and Obesity in Children and Adolescents*. Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 1-7.
78. van der Valk ES, Kleinendorst L, Delhanty PJD, van der Voorn B, Visser JA, van Haelst MM, et al. Obesity and Hyperphagia With Increased Defective ACTH: A Novel POMC Variant. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(9):e3699-e704.
79. Sanyal D, Raychaudhuri M. Hypothyroidism and obesity: An intriguing link. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016;20(4):554-7.
80. Tiryakioglu O, Ugurlu S, Yalin S, Yirmibescik S, Caglar E, Yetkin DO, et al. Screening for Cushing's syndrome in obese patients. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010;65(1):9-13.
81. Iughetti L, Bruzzi P. Obesity and craniopharyngioma. *Ital J Pediatr*. 2011;37:38.
82. Bender DA, Bender D. 36Over-nutrition: problems of overweight and obesity. *Nutrition: A Very Short Introduction*: Oxford University Press; 2014. p. 0.
83. Reaven G, Abbasi F, McLaughlin T. Obesity, insulin resistance, and cardiovascular disease. *Recent Prog Horm Res*. 2004;59:207-23.
84. Ros Pérez M, Medina-Gómez G. Obesity, adipogenesis and insulin resistance. *Endocrinología y Nutrición (English Edition)*. 2011;58(7):360-9.
85. Wu H, Ballantyne CM. Metabolic Inflammation and Insulin Resistance in Obesity. *Circulation Research*. 2020;126(11):1549-64.
86. Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2021;320(3):C375-c91.
87. Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Arch Med Sci*. 2017;13(4):851-63.

88. Khanna D, Khanna S, Khanna P, Kahar P, Patel BM. Obesity: A Chronic Low-Grade Inflammation and Its Markers. *Cureus*. 2022;14(2):e22711.
89. Klop B, Elte JW, Cabezas MC. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients*. 2013;5(4):1218-40.
90. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. *Metabolism*. 2019;92:82-97.
91. Wondmkun YT. Obesity, Insulin Resistance, and Type 2 Diabetes: Associations and Therapeutic Implications. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:3611-6.
92. Barber TM. Why are women with polycystic ovary syndrome obese? *British Medical Bulletin*. 2022;143(1):4-15.
93. De Lorenzo A, Noce A, Moriconi E, Rampello T, Marrone G, Di Daniele N, et al. MOSH Syndrome (Male Obesity Secondary Hypogonadism): Clinical Assessment and Possible Therapeutic Approaches. *Nutrients*. 2018;10(4).
94. Maitra SK, Rowland Payne CM. The obesity syndrome and acanthosis nigricans. Acanthosis nigricans is a common cosmetic problem providing epidemiological clues to the obesity syndrome, the insulin-resistance syndrome, the thrifty metabolism, dyslipidaemia, hypertension and diabetes mellitus type II. *J Cosmet Dermatol*. 2004;3(4):202-10.
95. Kromann CB, Ibler KS, Kristiansen VB, Jemec GB. The influence of body weight on the prevalence and severity of hidradenitis suppurativa. *Acta Derm Venereol*. 2014;94(5):553-7.
96. Lopez-Jimenez F, Almahmeed W, Bays H, Cuevas A, Di Angelantonio E, le Roux CW, et al. Obesity and cardiovascular disease: mechanistic insights and management strategies. A joint position paper by the World Heart Federation and World Obesity Federation. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2022;29(17):2218-37.
97. Jehan S, Zizi F, Pandi-Perumal SR, Wall S, Auguste E, Myers AK, et al. Obstructive Sleep Apnea and Obesity: Implications for Public Health. *Sleep Med Disord*. 2017;1(4).
98. Bernhardt V, Babb TG. Exertional dyspnoea in obesity. *European Respiratory Review*. 2016;25(142):487-95.
99. Chang P, Friedenberg F. Obesity and GERD. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014;43(1):161-73.
100. Parra-Landazury NM, Cordova-Gallardo J, Méndez-Sánchez N. Obesity and Gallstones. *Visc Med*. 2021;37(5):394-402.
101. Ma CA, Leung YY. Exploring the Link between Uric Acid and Osteoarthritis. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:225.
102. Basen-Engquist K, Chang M. Obesity and cancer risk: recent review and evidence. *Curr Oncol Rep*. 2011;13(1):71-6.
103. Gurunathan U, Rapchuk IL, Dickfos M, Larsen P, Forbes A, Martin C, et al. Association of Obesity With Septic Complications After Major Abdominal Surgery: A Secondary Analysis of the RELIEF Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2019;2(11):e1916345.
104. Wall M. Idiopathic intracranial hypertension. *Neurol Clin*. 2010;28(3):593-617.
105. Inzucchi SE. Diagnosis of Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(6):542-50.
106. Dolz M, Dhane Y. [Prediabetes, definition and treatment]. *Soins*. 2017;62(819):11-6.

107. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular Mechanisms and Clinical Pathophysiology of Maturity-Onset Diabetes of the Young. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(13):971-80.
108. Gál E, Dolenšek J, Stožer A, Czako L, Ébert A, Venglovecz V. Mechanisms of Post-Pancreatitis Diabetes Mellitus and Cystic Fibrosis-Related Diabetes: A Review of Preclinical Studies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:715043.
109. Coderre L, Debieche L, Plourde J, Rabasa-Lhoret R, Lesage S. The Potential Causes of Cystic Fibrosis-Related Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:702823.
110. Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2022. Temmuz 2022(15. Baskı).
111. Federation ID. IDF Diabetes Atlas. 2021;10th edn.
112. Chung WK, Erion K, Florez JC, Hattersley AT, Hivert MF, Lee CG, et al. Precision medicine in diabetes: a Consensus Report from the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2020;63(9):1671-93.
113. Poznyak A, Grechko AV, Poggio P, Myasoedova VA, Alfieri V, Orekhov AN. The Diabetes Mellitus-Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. *Int J Mol Sci*. 2020;21(5).
114. Edgerton DS, Ramnanan CJ, Grueter CA, Johnson KMS, Lautz M, Neal DW, et al. Effects of Insulin on the Metabolic Control of Hepatic Gluconeogenesis In Vivo. *Diabetes*. 2009;58(12):2766-75.
115. Hatting M, Tavares CDJ, Sharabi K, Rines AK, Puigserver P. Insulin regulation of gluconeogenesis. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1411(1):21-35.
116. Tirosh A, Shai I, Tekes-Manova D, Israeli E, Pereg D, Shochat T, et al. Normal Fasting Plasma Glucose Levels and Type 2 Diabetes in Young Men. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(14):1454-62.
117. Langin D. Diabetes, Insulin Secretion, and the Pancreatic Beta-Cell Mitochondrion. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(24):1772-4.
118. Fisman EZ, Tenenbaum A. The dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist tirzepatide: a novel cardiometabolic therapeutic prospect. *Cardiovascular Diabetology*. 2021;20(1):225.
119. De Meyts P. The Insulin Receptor and Its Signal Transduction Network. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. Copyright © 2000-2024, MDText.com, Inc.; 2000.
120. Zajec A, Trebušak Podkrajšek K, Tesovnik T, Šket R, Čugalj Kern B, Jenko Bizjan B, et al. Pathogenesis of Type 1 Diabetes: Established Facts and New Insights. *Genes*. 2022;13(4):706.
121. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2018;391(10138):2449-62.
122. Sanches JM, Zhao LN, Salehi A, Wollheim CB, Kaldis P. Pathophysiology of type 2 diabetes and the impact of altered metabolic interorgan crosstalk. *The FEBS Journal*. 2023;290(3):620-48.
123. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17).

124. Cerf ME. Beta cell dysfunction and insulin resistance. *Frontiers in endocrinology*. 2013;4:37.
125. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, et al. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes*. 2017;66(2):241-55.
126. Yoshioka N, Kuzuya T, Matsuda A, Taniguchi M, Iwamoto Y. Serum proinsulin levels at fasting and after oral glucose load in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1988;31(6):355-60.
127. Kaufman FR. Medical Management of Type 1 Diabetes. American Diabetes Association. 2012;6th Edition.
128. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2015;38(10):1964-74.
129. Steck AK, Rewers MJ. Genetics of type 1 diabetes. *Clin Chem*. 2011;57(2):176-85.
130. Cole JB, Florez JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(7):377-90.
131. McCarthy MI. Genomics, Type 2 Diabetes, and Obesity. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(24):2339-50.
132. Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P, Pulizzi N, Isomaa B, Tuomi T, et al. Clinical Risk Factors, DNA Variants, and the Development of Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(21):2220-32.
133. Zhang H, Colclough K, Gloyn AL, Pollin TI. Monogenic diabetes: a gateway to precision medicine in diabetes. *J Clin Invest*. 2021;131(3).
134. Liu X, Zhang Z, Song Y, Xie H, Dong M. An update on brown adipose tissue and obesity intervention: Function, regulation and therapeutic implications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1065263.
135. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. Adipokines and Insulin Resistance. *Molecular Medicine*. 2008;14(11):741-51.
136. Saisho Y. β -cell dysfunction: Its critical role in prevention and management of type 2 diabetes. *World J Diabetes*. 2015;6(1):109-24.
137. McNelis Joanne C, Olefsky Jerrold M. Macrophages, Immunity, and Metabolic Disease. *Immunity*. 2014;41(1):36-48.
138. Jiang S, Young JL, Wang K, Qian Y, Cai L. Diabetic-induced alterations in hepatic glucose and lipid metabolism: The role of type 1 and type 2 diabetes mellitus (Review). *Mol Med Rep*. 2020;22(2):603-11.
139. Choi SH, Ginsberg HN. Increased very low density lipoprotein (VLDL) secretion, hepatic steatosis, and insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab*. 2011;22(9):353-63.
140. Brown N, Elston MS. Systematic Review—Type B Insulin Resistance With Isolated Hypoglycemia and Suppressed Insulin. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2023.
141. Hong JH, Kim HJ, Park KS, Ku BJ. Paradigm shift in the management of type B insulin resistance. *Ann Transl Med*. 2018;6(Suppl 2):S98.
142. Fowler MJ. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clinical Diabetes*. 2008;26(2):77-82.
143. Nesto R. CHD: a major burden in type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2001;38 Suppl 1:S3-8.

144. Khalid M, Petroianu G, Adem A. Advanced Glycation End Products and Diabetes Mellitus: Mechanisms and Perspectives. *Biomolecules*. 2022;12(4).
145. Fishman SL, Sonmez H, Basman C, Singh V, Poretsky L. The role of advanced glycation end-products in the development of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus: a review. *Molecular Medicine*. 2018;24:1-12.
146. Le Bagge S, Fotheringham AK, Leung SS, Forbes JM. Targeting the receptor for advanced glycation end products (RAGE) in type 1 diabetes. *Medicinal Research Reviews*. 2020;40(4):1200-19.
147. Belančić A, Klobučar S. Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors as a Powerful Cardioprotective and Renoprotective Tool: Overview of Clinical Trials and Mechanisms. *Diabetology*. 2023;4(3):251-8.
148. Cade WT. Diabetes-related microvascular and macrovascular diseases in the physical therapy setting. *Phys Ther*. 2008;88(11):1322-35.
149. Jampol LM, Glassman AR, Sun J. Evaluation and Care of Patients with Diabetic Retinopathy. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(17):1629-37.
150. Miller JW. VEGF: from discovery to therapy: the champalimaud award lecture. *Translational vision science & technology*. 2016;5(2):9-.
151. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic Retinopathy. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(13):1227-39.
152. Persson F, Rossing P. Diagnosis of diabetic kidney disease: state of the art and future perspective. *Kidney Int Suppl* (2011). 2018;8(1):2-7.
153. Sata Y, Head GA, Denton K, May CN, Schlaich MP. Role of the Sympathetic Nervous System and Its Modulation in Renal Hypertension. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:82.
154. Agarwal R. Pathogenesis of Diabetic Nephropathy. *Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes*. Arlington (VA): American Diabetes Association
© 2021 by American Diabetes Association. All rights reserved. None of the contents may be reproduced without the written permission of the American Diabetes Association.; 2021. p. 2-7.
155. Brenner BM, Rector FC. Brenner and Rector's the kidney. (No Title). 1755.
156. Garabed Eknoyan MNL, MD, PhD, Wolfgang C. Winkelmayer, MD, MPH, ScD, Michel Jadoul, MD KDIGO Co-Chair, Morgan E. Grams, MD, PhD, MHS KDIGO Co-Chair. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International* (2024). 2024;VOL 105(ISSUE 4S):S117–S314.
157. Sousa AG, Cabral JV, El-Feghaly WB, de Sousa LS, Nunes AB. Hyporeninemic hypoaldosteronism and diabetes mellitus: Pathophysiology assumptions, clinical aspects and implications for management. *World J Diabetes*. 2016;7(5):101-11.
158. Calvin AD, Misra S, Pflueger A. Contrast-induced acute kidney injury and diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol*. 2010;6(11):679-88.
159. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136-54.
160. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1553-79.
161. Bell DSH. Diabetic Mononeuropathies and Diabetic Amyotrophy. *Diabetes Ther*. 2022;13(10):1715-22.
162. Aswath GS, Foris LA, Ashwath AK, Patel K. Diabetic Gastroparesis. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.

163. Defeudis G, Mazzilli R, Tenuta M, Rossini G, Zamponi V, Olana S, et al. Erectile dysfunction and diabetes: A melting pot of circumstances and treatments. *Diabetes Metab Res Rev.* 2022;38(2):e3494.
164. Association AD. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care.* 2020;44(Supplement_1):S125-S50.
165. Kim HJ, Kim KI. Blood Pressure Target in Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J.* 2022;46(5):667-74.
166. Association AD. 11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care.* 2020;44(Supplement_1):S151-S67.
167. Hingorani A, LaMuraglia GM, Henke P, Meissner MH, Loretz L, Zinszer KM, et al. The management of diabetic foot: A clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine. *J Vasc Surg.* 2016;63(2 Suppl):3s-21s.
168. Lecube A, Pachón G, Petriz J, Hernández C, Simó R. Phagocytic activity is impaired in type 2 diabetes mellitus and increases after metabolic improvement. *PLoS One.* 2011;6(8):e23366.
169. Martin ET, Kaye KS, Knott C, Nguyen H, Santarossa M, Evans R, et al. Diabetes and Risk of Surgical Site Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016;37(1):88-99.
170. Ross R. Atherosclerosis — An Inflammatory Disease. *New England Journal of Medicine.* 1999;340(2):115-26.
171. Vergallo R, Crea F. Atherosclerotic Plaque Healing. *New England Journal of Medicine.* 2020;383(9):846-57.
172. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *New England Journal of Medicine.* 2013;368(21):2004-13.
173. Libby P, Pasterkamp G, Crea F, Jang I-K. Reassessing the mechanisms of acute coronary syndromes: the “vulnerable plaque” and superficial erosion. *Circulation research.* 2019;124(1):150-60.
174. Leonard S, Lilly M. Pathophysiology of Heart Disease. Wolters Kluwer. 2016.
175. Crowther MA. Pathogenesis of Atherosclerosis. *Hematology.* 2005;2005(1):436-41.
176. Batty M, Bennett MR, Yu E. The Role of Oxidative Stress in Atherosclerosis. *Cells.* 2022;11(23).
177. Mann DL ZD, Libby P, Bonow RO. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Elsevier Saunders. 2015;10th edition.
178. Mundi S, Massaro M, Scoditti E, Carluccio MA, van Hinsbergh VWM, Iruela-Arispe ML, et al. Endothelial permeability, LDL deposition, and cardiovascular risk factors-a review. *Cardiovasc Res.* 2018;114(1):35-52.
179. Mauersberger C, Hinterdobler J, Schunkert H, Kessler T, Sager HB. Where the Action Is-Leukocyte Recruitment in Atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:813984.
180. Lechner K, von Schacky C, McKenzie AL, Worm N, Nixdorff U, Lechner B, et al. Lifestyle factors and high-risk atherosclerosis: Pathways and mechanisms beyond traditional risk factors. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27(4):394-406.
181. Scheffold T, Kullmann S, Hüge A, Binner P, Ochs HR, Schöls W, et al. Six sequence variants on chromosome 9p21.3 are associated with a positive family history of myocardial infarction: a multicenter registry. *BMC Cardiovascular Disorders.* 2011;11(1):9.

182. Cho KH, Hong YJ. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in cardiovascular disease: current status and future perspectives. *Korean J Intern Med.* 2020;35(5):1045-58.
183. El Shahawy M, Cannon CP, Blom DJ, McKenney JM, Cariou B, Lecorps G, et al. Efficacy and safety of alirocumab versus ezetimibe over 2 years (from ODYSSEY COMBO II). *The American journal of cardiology.* 2017;120(6):931-9.
184. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillstol MJ, Toth PD, Burgess L, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *New England Journal of Medicine.* 2014;370(19):1809-19.
185. Lai Q, Giralt A, Le May C, Zhang L, Cariou B, Denechaud P-D, et al. E2F1 inhibits circulating cholesterol clearance by regulating Pcsk9 expression in the liver. *JCI insight.* 2017;2(10).
186. Momtazi-Borojeni AA, Banach M, Ruscica M, Sahebkar A. The role of PCSK9 in NAFLD/NASH and therapeutic implications of PCSK9 inhibition. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2022;15(10):1199-208.
187. Garg R, Aggarwal S, Kumar R, Sharma G. Association of atherosclerosis with dyslipidemia and co-morbid conditions: A descriptive study. *J Nat Sci Biol Med.* 2015;6(1):163-8.
188. Lee J, Cooke JP. The role of nicotine in the pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2011;215(2):281-3.
189. Hollander W. Role of hypertension in atherosclerosis and cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 1976;38(6):786-800.
190. Nathan L, Chaudhuri G. Estrogens and atherosclerosis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1997;37:477-515.
191. Okamura T, Tsukamoto K, Arai H, Fujioka Y, Ishigaki Y, Koba S, et al. Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases 2022. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis.* 2023;advpub.
192. Katakami N. Mechanism of Development of Atherosclerosis and Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. *J Atheroscler Thromb.* 2018;25(1):27-39.
193. Collaboration ERF. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *The lancet.* 2010;375(9733):2215-22.
194. Bornfeldt KE, Tabas I. Insulin resistance, hyperglycemia, and atherosclerosis. *Cell Metab.* 2011;14(5):575-85.
195. Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation.* 2006;113(15):1888-904.
196. Tare M, Parkington HC, Coleman HA. EDHF, NO and a prostanoid: hyperpolarization-dependent and -independent relaxation in guinea-pig arteries. *Br J Pharmacol.* 2000;130(3):605-18.
197. Zhou Y, Varadharaj S, Zhao X, Parinandi N, Flavahan NA, Zweier JL. Acetylcholine causes endothelium-dependent contraction of mouse arteries. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* 2005;289(3):H1027-H32.
198. Ong P, Athanasiadis A, Sechtem U. Intracoronary Acetylcholine Provocation Testing for Assessment of Coronary Vasomotor Disorders. *J Vis Exp.* 2016(114).
199. Yeager ME, Frid MG, Nozik-Grayck E, Stenmark KR. Chapter 103 - Smooth Muscle in the Normal and Diseased Pulmonary Circulation. In: Hill JA, Olson EN, editors. *Muscle.* Boston/Waltham: Academic Press; 2012. p. 1347-58.

200. Ozkor MA, Quyyumi AA. Endothelium-derived hyperpolarizing factor and vascular function. *Cardiol Res Pract*. 2011;2011:156146.
201. Böhm F, Pernow J. The importance of endothelin-1 for vascular dysfunction in cardiovascular disease. *Cardiovascular Research*. 2007;76(1):8-18.
202. Sheng Y, Zhu L. The crosstalk between autonomic nervous system and blood vessels. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2018;10(1):17-28.
203. Pearson JD. Normal endothelial cell function. *Lupus*. 2000;9(3):183-8.
204. Guerby P, Tasta O, Swiader A, Pont F, Bujold E, Parant O, et al. Role of oxidative stress in the dysfunction of the placental endothelial nitric oxide synthase in preeclampsia. *Redox biology*. 2021;40:101861.
205. Virdis A, Colucci R, Bernardini N, Blandizzi C, Taddei S, Masi S. Microvascular endothelial dysfunction in human obesity: Role of TNF- α . *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019;104(2):341-8.
206. Zhazykbayeva S, Pabel S, Mügge A, Sossalla S, Hamdani N. The molecular mechanisms associated with the physiological responses to inflammation and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Biophysical reviews*. 2020;12:947-68.
207. Alexander Y, Osto E, Schmidt-Trucksäss A, Shechter M, Trifunovic D, Duncker DJ, et al. Endothelial function in cardiovascular medicine: a consensus paper of the European Society of cardiology working groups on atherosclerosis and vascular biology, aorta and peripheral vascular diseases, coronary pathophysiology and microcirculation, and thrombosis. *Cardiovascular research*. 2021;117(1):29-42.
208. Augustin M, Glaeske G, Radtke M, Christophers E, Reich K, Schäfer I. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *British Journal of Dermatology*. 2010;162(3):633-6.
209. Magro F, Soares J-B, Fernandes D. Venous thrombosis and prothrombotic factors in inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014;20(17):4857.
210. Owczarek D, Cibor D, Mach T. Asymmetric dimethylarginine (ADMA), symmetric dimethylarginine (SDMA), arginine, and 8-iso-prostaglandin F₂ α (8-iso-PGF₂ α) level in patients with inflammatory bowel diseases. *Inflammatory bowel diseases*. 2010;16(1):52-7.
211. D'Alessio S, Tacconi C, Fiocchi C, Danese S. Advances in therapeutic interventions targeting the vascular and lymphatic endothelium in inflammatory bowel disease. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2013;29(6):608-13.
212. Scaldaferri F, Lancellotti S, Pizzoferrato M, De Cristofaro R. Haemostatic system in inflammatory bowel diseases: new players in gut inflammation. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2011;17(5):594.
213. Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nature medicine*. 2000;6(4):389-95.
214. Steyers III CM, Miller Jr FJ. Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases. *International journal of molecular sciences*. 2014;15(7):11324-49.
215. Brandes RP. Endothelial dysfunction and hypertension. *Hypertension*. 2014;64(5):924-8.
216. Ray A, Ch. Maharana K, Meenakshi S, Singh S. Endothelial dysfunction and its relation in different disorders: Recent update. *Health Sciences Review*. 2023;7:100084.
217. Hermida N, Balligand J-L. Low-density lipoprotein-cholesterol-induced endothelial dysfunction and oxidative stress: the role of statins. *Antioxidants & redox signaling*. 2014;20(8):1216-37.

218. Principi M, Mastrolonardo M, Scicchitano P, Gesualdo M, Sassara M, Guida P, et al. Endothelial function and cardiovascular risk in active inflammatory bowel diseases. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2013;7(10):e427-e33.
219. Zhu X, Zhang X, Cong X, Zhu L, Ning Z. ANGPTL4 attenuates ang II-induced atrial fibrillation and fibrosis in mice via PPAR pathway. *Cardiology Research and Practice*. 2021;2021.
220. Daiber A, Chlopicki S. Revisiting pharmacology of oxidative stress and endothelial dysfunction in cardiovascular disease: Evidence for redox-based therapies. *Free Radical Biology and Medicine*. 2020;157:15-37.
221. Zhuo X, Wu Y, Yang Y, Gao L, Qiao X, Chen T. LncRNA AK094457 promotes AngII-mediated hypertension and endothelial dysfunction through suppressing of activation of PPAR γ . *Life Sciences*. 2019;233:116745.
222. Terzi S, Emre A, Yesilcimen K, Yazıcı S, Erdem A, Ceylan US, et al. The endothelial nitric oxide synthase (NOS3-786T> C) genetic polymorphism in chronic heart failure: effects of mutant-786C allele on long-term mortality. *Acta Cardiologica Sinica*. 2017;33(4):420.
223. Daniela M, Catalina L, Ilie O, Paula M, Daniel-Andrei I, Ioana B. Effects of exercise training on the autonomic nervous system with a focus on anti-inflammatory and antioxidants effects. *Antioxidants*. 2022;11(2):350.
224. Roumeliotis S, Mallamaci F, Zoccali C. Endothelial Dysfunction in Chronic Kidney Disease, from Biology to Clinical Outcomes: A 2020 Update. *J Clin Med*. 2020;9(8).
225. Blair JEA, Manuchehry A, Chana A, Rossi J, Schrier RW, Burnett JC, et al. Prognostic markers in heart failure—congestion, neurohormones, and the cardiorenal syndrome. *Acute cardiac care*. 2007;9(4):207-13.
226. Leipziger J, Praetorius H. Renal autocrine and paracrine signaling: a story of self-protection. *Physiological reviews*. 2020;100(3):1229-89.
227. Prieto MC, Gonzalez AA, Visniauskas B, Navar LG. The evolving complexity of the collecting duct renin–angiotensin system in hypertension. *Nature Reviews Nephrology*. 2021;17(7):481-92.
228. Zhao H, Wu L, Yan G, Chen Y, Zhou M, Wu Y, et al. Inflammation and tumor progression: signaling pathways and targeted intervention. *Signal transduction and targeted therapy*. 2021;6(1):263.
229. Messerer DA, Halbgebauer R, Nilsson B, Pavenstädt H, Radermacher P, Huber-Lang M. Immunopathophysiology of trauma-related acute kidney injury. *Nature Reviews Nephrology*. 2021;17(2):91-111.
230. Portas CM, Garcia GS, Gaspar RS, da Silva Casagrande A, Tanaka LY. Emerging roles of thiol oxidoreductase-dependent mechanisms on vasomotricity regulation. *Advances in Redox Research*. 2022:100044.
231. Weidenbacher L. Development of a Biomimetic Surface for Blood-Contacting Devices via Electrospinning Technologies: ETH Zurich; 2018.
232. Kwaifa IK, Bahari H, Yong YK, Noor SM. Endothelial dysfunction in obesity-induced inflammation: molecular mechanisms and clinical implications. *Biomolecules*. 2020;10(2):291.
233. Yeboah J, Crouse JR, Hsu F-C, Burke GL, Herrington DM. Brachial flow-mediated dilation predicts incident cardiovascular events in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2007;115(18):2390-7.

234. Incalza MA, D'Oria R, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascular pharmacology*. 2018;100:1-19.
235. Awad MA, Aldosari SR, Abid MR. Genetic alterations in oxidant and anti-oxidant enzymes in the vascular system. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2018;5:107.
236. Bobba A, Amadoro G, Valenti D, Corsetti V, Lassandro R, Atlante A. Mitochondrial respiratory chain Complexes I and IV are impaired by β -amyloid via direct interaction and through Complex I-dependent ROS production, respectively. *Mitochondrion*. 2013;13(4):298-311.
237. Christensen JF, Jones L, Andersen JL, Dagaard G, Rorth M, Hojman P. Muscle dysfunction in cancer patients. *Annals of oncology*. 2014;25(5):947-58.
238. de Groot E, van Leuven SI, Duivenvoorden R, Meuwese MC, Akdim F, Bots ML, et al. Measurement of carotid intima-media thickness to assess progression and regression of atherosclerosis. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008;5(5):280-8.
239. Hennerici MH, D. Neuberburg-; Neuberburg-Heusler, D. *Vascular Diagnosis with Ultrasound: Clinical Reference with Case Studies*. Thieme Medical Publishers. 1998.
240. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory Enlargement of Human Atherosclerotic Coronary Arteries. *New England Journal of Medicine*. 1987;316(22):1371-5.
241. Probstfield JL, Byington RP, Egan DA, Espeland MA, Margitich SE, Riley WA, Jr., et al. Methodological issues facing studies of atherosclerotic change. *Circulation*. 1993;87(3 Suppl):Ii74-81.
242. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *Jama*. 2004;291(9):1071-80.
243. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, et al. Statin Therapy, LDL Cholesterol, C-Reactive Protein, and Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(1):29-38.
244. Ludwig M, von Petzinger-Kruthoff A, von Buquoy M, Stumpe KO. [Intima media thickness of the carotid arteries: early pointer to arteriosclerosis and therapeutic endpoint]. *Ultraschall Med*. 2003;24(3):162-74.
245. George JM, Bhat R, Pai KM, S A, Jeganathan J. The carotid intima media thickness: a predictor of the clinical coronary events. *J Clin Diagn Res*. 2013;7(6):1082-5.
246. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12.
247. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023;41(12):1874-2071.
248. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 1983;51(3):606.
249. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of

- the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599-726.
250. Garabed Eknayan M, Kai-Uwe Eckardt, MD. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Official Journal of the International Society of Nephrology*. JANUARY 2013;volume 3.
 251. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson A-M, et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(7):633-44.
 252. Cai X, Zhang Y, Li M, Wu JH, Mai L, Li J, et al. Association between prediabetes and risk of all cause mortality and cardiovascular disease: updated meta-analysis. *BMJ*. 2020;370:m2297.
 253. Teck J. Diabetes-Associated Comorbidities. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2022;49(2):275-86.
 254. Huang D, Refaat M, Mohammedi K, Jayyousi A, Al Suwaidi J, Abi Khalil C. Macrovascular Complications in Patients with Diabetes and Prediabetes. *Biomed Res Int*. 2017;2017:7839101.
 255. Sahay BK, Sahay RK. Hypertension in diabetes. *J Indian Med Assoc*. 2003;101(1):12, 4-5, 44.
 256. Cai X, Liu X, Sun L, He Y, Zheng S, Zhang Y, et al. Prediabetes and the risk of heart failure: A meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(8):1746-53.
 257. Thomas MC, Cooper ME, Zimmet P. Changing epidemiology of type 2 diabetes mellitus and associated chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(2):73-81.
 258. Umanath K, Lewis JB. Update on diabetic nephropathy: core curriculum 2018. *American journal of kidney diseases*. 2018;71(6):884-95.
 259. Vigili de Kreutzenberg S, Tiengo A, Avogaro A. Cerebrovascular disease in diabetes mellitus: the role of carotid intima-media thickness. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009;19(9):667-73.
 260. Naito R, Miyauchi K. Coronary Artery Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. *Int Heart J*. 2017;58(4):475-80.
 261. Ohishi M. Hypertension with diabetes mellitus: physiology and pathology. *Hypertens Res*. 2018;41(6):389-93.
 262. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 1999;100(10):1134-46.
 263. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420(6917):868-74.
 264. de Groot E, Hovingh GK, Wiegman A, Duriez P, Smit AJ, Fruchart JC, et al. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109(23 Suppl 1):Iii33-8.
 265. Espeland MA, O'Leary D H, Terry JG, Morgan T, Evans G, Mudra H. Carotid intimal-media thickness as a surrogate for cardiovascular disease events in trials of HMG-CoA reductase inhibitors. *Curr Control Trials Cardiovasc Med*. 2005;6(1):3.
 266. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*. 1997;96(5):1432-7.
 267. Hollander M, Bots ML, Del Sol AI, Koudstaal PJ, Witteman JC, Grobbee DE, et al. Carotid plaques increase the risk of stroke and subtypes of cerebral infarction in asymptomatic elderly: the Rotterdam study. *Circulation*. 2002;105(24):2872-7.

268. Bots ML, Dijk JM, Oren A, Grobbee DE. Carotid intima-media thickness, arterial stiffness and risk of cardiovascular disease: current evidence. *J Hypertens.* 2002;20(12):2317-25.
269. Kayastha P, Paudel S, Gurung G, Kumar P, Upadhyaya RP, Tuladhar S, et al. Mean Carotid Intima-Media Thickness in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Attending Tertiary Care Center: A Descriptive Cross-sectional Study. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2021;59(244):1243-6.
270. Butt MU, Zakaria M. Association of common carotid intimal medial thickness (CCA-IMT) with risk factors of atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Pak Med Assoc.* 2009;59(9):590-3.
271. Al-Nimer MS, Hussein, II. Increased mean carotid intima media thickness in type 2 diabetes mellitus patients with non-blood pressure component metabolic syndrome: A preliminary report. *Int J Diabetes Dev Ctries.* 2009;29(1):19-22.
272. Bulut A, Avci B. Carotid intima-media thickness values are significantly higher in patients with prediabetes compared to normal glucose metabolism. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(44):e17805.
273. Oshima M, Shimizu M, Yamanouchi M, Toyama T, Hara A, Furuichi K, et al. Trajectories of kidney function in diabetes: a clinicopathological update. *Nature Reviews Nephrology.* 2021;17(11):740-50.
274. Jørgensen PG, Biering-Sørensen T, Mogelvang R, Fritz-Hansen T, Vilsbøll T, Rossing P, et al. Presence of micro-and macroalbuminuria and the association with cardiac mechanics in patients with type 2 diabetes. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging.* 2018;19(9):1034-41.
275. Barzilay JI, Farag YMK, Durthaler J. Albuminuria: An Underappreciated Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Journal of the American Heart Association.* 2024;13(2):e030131.
276. Kar D, Gillies C, Nath M, Khunti K, Davies MJ, Seidu S. Association of smoking and cardiometabolic parameters with albuminuria in people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Acta diabetologica.* 2019;56:839-50.
277. Buyadaa O, Magliano DJ, Salim A, Koye DN, Shaw JE. Risk of rapid kidney function decline, all-cause mortality, and major cardiovascular events in nonalbuminuric chronic kidney disease in type 2 diabetes. *Diabetes care.* 2020;43(1):122-9.
278. Yamanouchi M, Furuichi K, Hoshino J, Toyama T, Hara A, Shimizu M, et al. Nonproteinuric versus proteinuric phenotypes in diabetic kidney disease: A propensity score-matched analysis of a nationwide, biopsy-based cohort study. *Diabetes care.* 2019;42(5):891-902.
279. Vistisen D, Andersen GS, Hulman A, Persson F, Rossing P, Jørgensen ME. Progressive decline in estimated glomerular filtration rate in patients with diabetes after moderate loss in kidney function—even without albuminuria. *Diabetes Care.* 2019;42(10):1886-94.
280. Weir MR. Microalbuminuria and cardiovascular disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(3):581-90.
281. Hsu CC, Brancati FL, Astor BC, Kao WH, Steffes MW, Folsom AR, et al. Blood pressure, atherosclerosis, and albuminuria in 10,113 participants in the atherosclerosis risk in communities study. *J Hypertens.* 2009;27(2):397-409.
282. Taskinen M-R. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia.* 2003;46:733-49.

283. Sone H, Tanaka S, Tanaka S, Iimuro S, Oida K, Yamasaki Y, et al. Serum level of triglycerides is a potent risk factor comparable to LDL cholesterol for coronary heart disease in Japanese patients with type 2 diabetes: subanalysis of the Japan Diabetes Complications Study (JDCS). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(11):3448-56.
284. Hirano T. Abnormal lipoprotein metabolism in diabetic nephropathy. *Clinical and experimental nephrology*. 2014;18:206-9.
285. Subramanian S, Chait A. Hypertriglyceridemia secondary to obesity and diabetes. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1821(5):819-25.
286. Jialal I, Amess W, Kaur M. Management of hypertriglyceridemia in the diabetic patient. *Curr Diab Rep*. 2010;10(4):316-20.
287. Brohall G, Odén A, Fagerberg B. Carotid artery intima-media thickness in patients with Type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance: a systematic review. *Diabet Med*. 2006;23(6):609-16.
288. Wagenknecht LE, D'Agostino RB, Jr., Haffner SM, Savage PJ, Rewers M. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, and carotid wall thickness: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care*. 1998;21(11):1812-8.
289. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Völzke H, Tuomainen TP, et al. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2012;379(9831):2053-62.
290. Lorenz MW, Price JF, Robertson C, Bots ML, Polak JF, Poppert H, et al. Carotid Intima-Media Thickness Progression and Risk of Vascular Events in People With Diabetes: Results From the PROG-IMT Collaboration. *Diabetes Care*. 2015;38(10):1921-9.
291. Inkeri J, Harjutsalo V, Martola J, Putaala J, Groop P-H, Gordin D, et al. No correlation between carotid intima-media thickness and long-term glycemic control in individuals with type 1 diabetes. *Acta Diabetologica*. 2023.
292. Reza Pramayudha CA, Erwinanto, Januar W. Martha, M. Rizki Akbar. Correlation between HbA1c Levels with Carotid Intima Media Thickness in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *ACI (Acta Cardiologia Indonesiana)*. November 28, 2018;(Vol.5 No.2):111-8.
293. Kramer D, Raji A, Plutzky J. Prediabetes mellitus and its links to atherosclerosis. *Curr Diab Rep*. 2003;3(1):11-8.
294. Muhammed A, Zaki MT, Elserafy AS, Amin SA. Correlation between prediabetes and coronary artery disease severity in patients undergoing elective coronary angiography. *The Egyptian Heart Journal*. 2019;71(1):34.
295. Færch K, Vistisen D, Johansen NB, Jørgensen ME. Cardiovascular risk stratification and management in pre-diabetes. *Curr Diab Rep*. 2014;14(6):493.
296. Brannick B, Wynn A, Dagogo-Jack S. Prediabetes as a toxic environment for the initiation of microvascular and macrovascular complications. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2016;241(12):1323-31.
297. Santos JF, Almeida M, Ferreira J, Gonçalves P, Raposo L, Teles R, et al. Glucose metabolism in non-diabetic patients with stable coronary artery disease. *Rev Port Cardiol*. 2006;25(1):39-53.
298. Zhang S, Dai J, Jia H, Hu S, Du H, Li N, et al. Non-culprit plaque characteristics in acute coronary syndrome patients with raised hemoglobinA1c: an intravascular optical coherence tomography study. *Cardiovascular Diabetology*. 2018;17(1):90.

299. Östgren CJ, Otten J, Festin K, Angerås O, Bergström G, Cederlund K, et al. Prevalence of atherosclerosis in individuals with prediabetes and diabetes compared to normoglycaemic individuals—a Swedish population-based study. *Cardiovascular Diabetology*. 2023;22(1):261.
300. Welsh C, Welsh P, Celis-Morales CA, Mark PB, Mackay D, Ghouri N, et al. Glycated Hemoglobin, Prediabetes, and the Links to Cardiovascular Disease: Data From UK Biobank. *Diabetes Care*. 2019;43(2):440-5.
301. Mahat RK, Singh N, Rathore V, Gupta A, Shah RK. Relationship between Atherogenic Indices and Carotid Intima-Media Thickness in Prediabetes: A Cross-Sectional Study from Central India. *Med Sci (Basel)*. 2018;6(3).

