

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE YÜKSEK İHTİSAS HASTANESİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

Klinik Şefi: Doç. Dr. Şule KORKMAZ

TİP 2 DİYABETES MELLİTUS'LU HASTALARDA GLİKOLİZE HEMOGLOBİN (HbA1c)
DÜZEYİ İLE AORTİK SERTLİK ARASINDAKİ İLİŞKİ

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

Dr. Erkan KAHRAMAN

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Serkan TOPALOĞLU

ANKARA-2010

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji ihtisas sürem içinde yetişmemde katkıları olan hastanemiz Başhekimi Prof. Dr. Mustafa PAÇ'a, bilgi ve deneyimlerini hiçbir zaman esirgemeyen kıymetli hocam ve klinik direktörüm Doç. Dr. Şule KORKMAZ'a, ayrıca değerli hocalarım klinik şeflerimiz Doç. Dr. Ali ŞAŞMAZ ,Doç. Dr. Halil KISACIK ve Doç. Dr. Sinan AYDOĞDU'ya içtenlikle teşekkürü bir borç bilirim.

Asistanlık eğitimim boyunca yakın ilgi ve alakalarını esirgemeyen şef yardımcılarımız Doç.Dr. Hatice ŞAŞMAZ, Doç. Dr. Serkan TOPALOĞLU, Doç. Dr. Dursun ARAS, Doç. Dr.Ümit ÜRAY'a, Uzm. Dr. Yeşim GÜRAY , Uzm. Dr.Burcu DEMİRKAN , Uzm. Dr. Kumral ÇAĞLI, Uzm. Dr. Nur BAŞAR, Uzm. Dr. Mine KOŞAR ve Uzm. Dr. Tolga AKSU vermiş olduğu bilgi ve deneyimlerinin yanında, tezi hazırlamamda değerli vakitlerini bana ayıran tez danışmanım Doç. Dr. Serkan TOPALOĞLU'na,

Eğitimimde emeği olan ve klinik içerisindeki teorik ve pratik becerilerimin kazandırılmasına katkıları olan Doç. Dr. Omaç TÜFEKÇİOĞLU, Doç. Dr. Erdal DURU, Doç. Dr. Zehra GÖLBAŞI'na ,

Kendileri ile beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, Kardiyoloji servisi hemşireleri, sağlık personeli ve hastanemiz diğer tüm çalışanlarına;

Teşekkür ederim.

Dr. Erkan KAHRAMAN

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	1
İÇİNDEKİLER	2
KISALTMALAR	4
TABLO ve ŞEKİL DİZİNİ	6
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	7
2. GENEL BİLGİLER.....	8
2.1. DİYABETES MELLİTUS'UN TANIMI.....	8
2.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	8
2.3. SINIFLAMASI.....	10
2.4. TANI KRİTERLERİ.....	13
2.5. DİYABETES MELLİTUS'UN ETYOPATOGENEZİ.....	14
2.6. DİYABETES MELLİTUS'UN KLİNİK DÖNEMLERİ.....	17
2.7. DİYABETES MELLİTUSUN KOMPLİKASYONLARI.....	19
2.8. DİYABETES MELLİTUS VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR	21
2.9. DİYABETES MELLİTUS KARDİYOVASKÜLER RİSKLERİN MEKANİZMALARI ...	21
2.10. GLİKOLİZE HEMOGLOBİN (HbA1c)	30
2.10.1. Glikolize Hemoglobinin Klinik Önemi.....	31
2.10.2. HbA1c Ölçme Metodları.....	31
2.10.3. HbA1c Referans Aralığı	33
2.11. AORTUN ELASTİK ÖZELLİKLERİ	34
2.11.1. Arteryal Sertlik.....	34

2.11.2.NabızDalgaHızı	35
2.12.ARTERİAL SERTLİĞİN MEKANİZMALARI.....	36
2.13.AORT SERTLİĞİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER.....	36
2.14.DİYABETES MELLİTUS VE AORTİK SERTLİK.....	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	41
3.1.HASTALAR.....	41
3.2.LABORATUVAR İNCELEMESİ.....	43
3.3.EKOKARDİYOGRFİK İNCELEME.....	43
3.4.AORTUN ELASTİK ÖZELLİKLERİNİN BELİRLENMESİ.....	44
3.5. İSTATİKSEL ANALİZ.....	45
4. BULGULAR.....	45
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	50
6. ÖZET.....	55
7. KAYNAKLAR.....	57

KISALTMALAR

AD	:Aortik Diyastolik ap
ADA	: Amerikan Diyabet Birliği
AKŞ	: Açlık kan Şekeri
ARIC	: Atherosclerosis Risk in Communities study
AS	: Aort Sistolik ap
BAG	: Bozulmuş açlık glukozu
BGT	: Bozulmuş glukoz toleransı
hs-CRP	: high-sensitivity C-reaktif protein
DM	: Diyabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EDTA	: Etilendiamintetraasetik asit
EPIC	: European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk
FFA	: Serbest yağ asidi
GDM	: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GM-CSF	: Granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
ICAM	: İntersellüler adezyon molekülü
KABG	: Koroner arter baypas greft
KAH	: Koroner arter hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
MCP	: Monosit kemoaktif protein

MMP	: Makrofaj matriks metalloproteinaz
NCEP ATP III	: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
NO	: Nitrik oksit
NDH:	: Nabız Dalga Hızı
OAD	: Oral antidiyabetik
PAI-1	: Plazminojen aktivator inhibitörü-1
OGTT	: Oral Glikoz Tolerans Testi
PTKA	: Perkutan transluminal koroner anjiyoplasti
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
VCAM	: Vasküler hücre adezyon molekülü
VKİ	: Vücut kitle indeksi
TURDEP	: Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışması

TABLolar

Sayfa No:

Tablo 2.1. Arteryal Sertlik İndeksleri	35
Tablo4.1. Tüm hastaların ve grupların kategorik klinik ve labratuvar bulgularının karşılaştırılması	46
Tablo 4.2. Tüm hastaların ve grupların sayısal klinik ve labratuvar bulgularının karşılaştırılması	47
Tablo 4.3. Hasta gruplarının kan basınçları ve aort özellikleri.....	48
Tablo4.4. Aortik esneyebilirlik ve aortik gerilim ile hastaların demografik parametreleri arasındaki ilişkiler.....	50

ŞEKİLLER

Şekil 3.1. Aortun sistol ve diyastol sırasında çaplarının ölçümü.....	44
Şekil 4.1. HbA1c düzeyi ile esneyebilirlik ve gerilim arasındaki ilişkiyi gösteren kutu çizgi grafiği	49

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes mellitus (DM); insulinin salgılanmasındaki ve etkisindeki defektlerden ya da ikisinin kombinasyonundan kaynaklanan karbonhidrat, yağ ve protein metabolizma bozukluğuyla birlikte kronik hiperglisemi ile kendini gösteren, birden çok sayıda etiyojijye sahip, metabolik bir hastalıktır (1). Diyabetes mellitus dünyada en sık görülen hastalıklardan birisidir ve sıklığı giderek artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2000 yılı verilerine göre dünya üzerinde 175 milyon diyabetik insan varken yine DSÖ tahmini verilerine göre 2025 yılı itibariyle bu sayının 300 milyona ulaşması beklenmektedir (2). Ülkemizde ise 1997-1998 yıllarında yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışmasına (TURDEP) göre 20-80 yaş grubunda diyabet sıklığı %7,2 olarak bulunmuştur (3).

DM kardiyovasküler hastalıkların gelişmesinde önemli rolü olan bağımsız risk faktörlerinden biridir(4). Diyabetik hastalarda kardiyovasküler komplikasyonlara bağı mortalite ve morbidite riski 2-3 kat artmıştır (5).

Diyabetik hastalarda kronik hipergliseminin mikrovasküler komplikasyon gelişimine neden olduğu iyi bilinmekle birlikte makrovasküler komplikasyonlarla ilişkisi kesin olarak gösterilememiştir (6,7). DM'li hastalarda uzun dönem glisemik kontrolün tayini kanda glikolize hemoglobin (HbA1c) ölçümü yapılarak tespit edilmektedir.

Aortik sertliğı; aort duvarının mekaniksel gerilimini ve elastikiyetini yansıtır. Yapılan çalışmalarda, hipertansiyon, diabetes mellitus , ateroskleroz, Marfan sendromu, sigara içme ve yaşlanma ile birlikte aort sertliğinin arttığı gösterilmiştir. Aort elastisitesi kardiyovasküler mortalite ile yakından ilişkilidir. Aortik sertlik nisbeten basit, non-invaziv metodlarla değerlendirilebilir. Aortik esneyebilirlik ve aortik gerilim aortun elastisite indekslerindedir ve aortik sertliğı yansıtırlar (8,9).

Diyabetin damar duvarında yaptığı bir takım değişiklikler arteriyel kompliyans ve sertliği değiştirmektedir (10,11,12). Bu hastalarda artmış olarak saptanan arteriyel sertlik sistolik kan basıncını arttırmakta, diyastolik kan basıncının azaltmakta; böylece nabız basıncının arttırarak damar üzerindeki stresi arttırmaktadır(13,14).

Aortun mekanik özelliklerinin invaziv olmayan yöntemlerle değerlendirilmesi aterosklerozun erken tanısında oldukça yararlıdır. Bu nedenle aort sertliği aterosklerozun bir belirteci olarak kullanılabilir (15). Ayrıca büyük arterlerdeki sertleşmenin kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin en iyi belirteci olduğu bildirilmiştir(16).

Bu çalışmada amaç DM 'lu hastalarda uzun dönem glisemik kontrolün belirteci olan HbA1c seviyesi ile aortik sertlik arasındaki ilişkiyi saptamak ve diyabetik hastalarda glukoz kontrolü ile aortik sertliğin öngördürücü değerini tartışmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİYABETES MELLİTUSUN TANIMI

DM , pankreas beta hücresinden insülinin sekresyonunda ve/veya insülinin periferik hücrelere etkisinde meydana gelen bozukluklar sonucu ortaya çıkan, karbonhidrat yağ ve protein metabolizmalarını etkileyen, ağır komplikasyonlara neden olan, hiperglisemi ile karakterize bir grup metabolizma hastalığıdır. Son yıllarda bir dizi metabolik bozukluğu içine alan bir sendrom olarak da ifade edilmektedir.

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Dünyada 175 milyon civarında diyabet hastasının olduğu ve önümüzdeki on yıl içerisinde bunun iki katına çıkabileceği hesaplanmaktadır. Bu artış özellikle tip 2 DM prevalansının artışına bağlıdır. DM prevalansının dramatik olarak artması genetik faktörler

yanında yaşam süresinin uzaması, obezite, fiziksel inaktivitenin önemli bir sonucudur. Tip 1 diyabet çocukluk çağında ortaya çıkan kronik hastalıklar içinde en sık görülenlerinden biridir.

Dünyada her yıl 50 000 yeni vakaya tip 1 diyabet tanısı konmaktadır. Beyaz ırkta 20 yaş altı çocuk ve gençlerde tip 1 diyabet insidansı binde 1-3 civarındadır .

Tip 2 DM tüm dünyada en sık rastlanan diyabet formudur. Hastalık ilk yıllarda genellikle asemptomatik olduğu için gelişmiş ülkelerde bile, bilinen diyabetlilerin bilinmeyenlere oranı 2/1' dir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalarda 20-74 yaş grubu toplumda diyabet prevalansı % 6,6 bulunmuş ve bilinmeyen diyabet olgularının %50 civarında olduğu bildirilmiştir.

Avrupa'da yapılan son çalışmalar, tip 2 DM'dan önce gelen Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG) ve Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT) 'nın giderek arttığına ve bu bozuklukların özellikle yaş ilerledikçe daha fazla görüldüğüne işaret etmektedir. Bozulmuş glüköz toleransının 20-44 yaş grubunda %3-5 olan prevalansı, 65-74 yaş grubunda %20-30'a yükselmektedir (17).

Diyabet insidansı farklı etnik gruplar ve ülkeler arasında farklılık göstermekle beraber, genellikle Tip 2 DM ortalama %5-10, Tip 1 diyabet ise %0.5-1 civarındadır. Ülkemizde yapılan TURDEP çalışmasında Tip 2 DM prevalansının %7.2 olduğu, 2000 yılı nüfus sayısına göre 4.9 milyon diyabetli hasta olduğu tahmin edilmiştir. Türkiye'de BGT % 6.7 olarak bildirilmektedir. Türkiye'de 2.6 milyon diyabetli, 1,6 milyon pre-diyabetli birey vardır. Hastaların 1/3'ü diyabetli olduklarını bilmemektedirler (2).

2.3. DİYABETES MELLİTUS'UN SINIFLAMASI

İlk kez 1979 yılında Amerikan Ulusal Diyabet Veri Grubu ve daha sonra da 1985 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından diyabetin geniş bir sınıflandırılması yapılmıştır . DSÖ' nün yaptığı sınıflama kliniksel olup aynı zamanda diyabeti terminolojik olarak insüline bağımlı DM ve insüline bağımlı olmayan DM olarak da adlandırmıştır. Her iki grup diyabet heterojen olduğundan DSÖ sınıflamasının genel uygulanabilirliği sınırlıdır. Örneğin, özellikle yetişkinlerde etyolojik, fenotipik ve klinik kriterlere dayanarak insüline bağımlı DM ve insüline bağımlı olmayan DM arasında açık ve tam anlamıyla birbirinden bağımsız olduklarını gösteren bir farklılık gözlenememiştir. Buna karşı her iki sınıflama, epidemiyolojik çalışmalarda ve hastaların tedavisinde klinik araştırma ayırımı için önemli ve gerekli yönergeleri sağlamıştır. Daha sonra Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) tarafından Temmuz 1997'de ADA tanı ve sınıflama kriterleri yayınlamıştır. Bu kriterler 2003 ve 2005 yıllarında yeniden revize edilmiştir (16). Diyabeti Önleme Programı çalışmasıyla karbonhidrat intoleransı derecelerinin anlaşılması sayesinde BAG ve bozulmuş glukoz toleransı BGT'nin her ikisine birden prediyabet denmiştir. Bunun nedeni düşük düzeyde karbonhidrat intoleransının bile makrovasküler komplikasyonlara yol açması ve sıklıkla diyabete ilerlemesidir. ADA 2005 sınıflamasına göre (18);

1. Tip 1 DM (B hücre yıkımı, çoğunlukla mutlak insülin eksikliği)

- İmmunolojik

- İdiopatik

2. Tip 2 DM (İnsülin direnci veya insülin salgı bozukluğu)

3. Diğer spesifik tipler

a. β hücre fonksiyonundaki genetik defekt

- Kromozom 12, HNF alfa (MODY3)

- Kromozom 7, glukokinaz (MODY2)

- Kromozom 20, glukokinaz (MODY1)

- Mitokondriyal DNA
 - Diğerleri
- b. İnsülin etkisinde genetik defekt**

- Tip A insülin resistansı
- Leprechaunizm
- Lipoatrofik diyabet
- Rabson-Mendenhall sendromu
- Diğerleri

c. Ekzokrin pankreas hastalıkları

- Pankreatit
- Travma
- Neoplazm
- Kistik fibrozis
- Hemakromatozis
- Fibrokalküloz pankreatit
- Diğerleri

d. Endokrinopatiler

- Akromegali
- Cushing sendromu
- Glukagonoma
- Feokromasitoma
- Hipertirodizm
- Somatostatinoma
- Diğerleri

e. İlaç ve kimyasallara bağlı

- Vakor

- Pentamidin
- Nikotinik asit
- Glukokortikoidler
- Tiroid hormonu
- Diazoksid
- B-adrenerjik agonistler
- Tiazidler
- Dilantin
- Proteaz inhibitörleri
- Atipik antipsikotikler
- Alfa-Interferon
- Diğerleri

f. Enfeksiyonlar

- Konjenital rubella
- Sitomegalovirüs
- Diğerleri

g. İmmun-aracılıklı diyabetin nadir formları

- Stiff-man sendromu
- Anti-insülin antikoları
- Diğerleri

h. Diyabetle birlikteliği olan genetik sendromlar

- Down sendromu
- Klinefelter sendromu
- Turner sendromu
- Wolfram sendromu
- Laurence Moon Biedel sendromu

- Miyotonik distrofi
 - Prader-willi sendromu
 - Diğerleri
4. Gestasyonel Diyabetes Mellitus
5. Prediyabet

2.4. TANI KRİTERLERİ

Diabetes mellitus tanı kriterleri ADA 1997, DSÖ 1999' a göre;

-Diabet semptomlarıyla (poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı) beraber günün herhangi bir zamanında plazma glukozu ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l).

veya

-İki kez ölçülen açlık (en az 8 saat kalori almamak olarak tanımlanır. 8-12. saatleri arası kan alınır) plazma glukozu ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/l).

veya

- Oral glukoz tolerans testinde (OGTT) 2 saatlik plazma glukozu ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) (OGTT, DSÖ' nün tanımlandığı şekilde 75 g suda çözünen glukozla eşdeğer glukoz yüklemesi ile yapılmalıdır.)

Diyabet tanısı bu üç yöntemle konulabilir. Çok ağır diyabet semptomlarının bulunduğu durumlar dışında, genellikle hangi yöntemle diyabet tanısı konulmuşsa daha sonraki birgün diğer bir yöntemle de tanı doğrulanmalıdır. Tanı için 75 g glukoz ile standart OGTT yapılması, açlık kan şekeri (AKŞ) düzeyine göre daha özgül ve duyarlı olmakla birlikte, bu testin aynı kişide günden güne değişkenliğinin yüksek ve maliyetli olması rutin kullanımını güçleştirmektedir. Diğer taraftan, AKŞ'nin daha kolay uygulanabilmesi ve ucuz olması klinik

pratikte kullanımını artırmaktadır. OGTT ile diyabet tanısı aldığı halde, AKŞ ile diyabet saptanmayan kişilerde glikozillenmiş hemoglobin A1C (HbA1C) yüksek değildir (<9%). Bu nedenle özellikle yöntemin standardizasyonundaki sorunlar da dikkate alındığında HbA1c, diyabet tarama ya da tanı testi olarak kullanılmamalıdır. Hastalığın aşikar klinik başlangıcı nedeniyle Tip 1 DM tanısı için çoğu kez OGTT yapılması gerekmez. Tanı kriterleri venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile yapılan glisemi ölçümlerini baz almaktadır.

2.5. TİP 2 DİYABETES MELLİTUSUN ETYOPATOGENEZİ

Glukoz homeostazisi göz önüne alındığında klinik açıdan aşikar Tip 2 DM, tipik olarak 3 patofizyolojik fenomen ile karakterizedir:

1. İnsülin duyarlılığında azalma
2. Göreceli insülin yetersizliği ile birlikte pankreas beta hücrelerinin fonksiyon bozukluğu
3. Karaciğerde glukoz üretiminde artış

Son basamakta ifade edilen ve geç bir fenomen olan karaciğerde glukoz üretiminde artış, glukagon ile hepatik insülin oranında meydana gelen değişikliğin karaciğer metabolizmasına etki ederek karaciğerde glukoneogenezin artması sonucunda meydana gelmekte olduğunu gösterir(19). Hepatik glukoz üretimi artışının primer defekt olduğunu gösteren bulgular azdır. İnsülin eksikliği ve/veya insülin direnci ise asıl nedeni oluşturur. Fakat tip 2 diyabetin ortaya çıkışında insülin eksikliği ile seyreden beta hücre fonksiyon bozukluğundan veya insülin direncinden hangisinin primer sorumlu olduğu güncel bir tartışma konusudur. İnsülin tarafından uyarılan glukoz hücre içine alımında azalma veya insülin direnci Tip 2 DM gelişiminde en erken tespit edilebilen fonksiyon bozukluklarıdır. Glukoz alımında bu azalma azalmış insülin duyarlılığına yol açar(20,21,22). Birçok faktör insülin duyarlılığını etkilemektedir. Bunlar

yaş, cins, ırk, vücut yağ kütlesi ve dağılımı, egzersiz, kan basıncı, ailesel diyabet öyküsü, sigara içimi ve iskemik kalp hastalığıdır. (22)

Normal glukoz toleransından bozulmuş glukoz toleransına ve hafif tip 2 DM'a geçildiğinde hiperinsülinemi oluşur. Açlık plazma glukoz düzeyi 80 mg/dL'den 140 mg/dL'ye yükseldiğinde insülin düzeyi normal sağlıklı bireylere göre 2-2.5 kat artar. Fizyopatolojik olarak insülin direnci ve insülin eksikliği tek başlarına plazma glukoz düzeylerini etkilemektedir. İnsülin sekresyonu ve periferik etkisi glukoz homeostazisini iki yolla düzenlemektedir: Glukoz düzeyi artışı insülin salınımını uyarmakta, bu da zaman ve yoğunluğa bağımlı olarak plazma glukozunu düşürmektedir. (19)

Plazma glukozu 140 mg/dL'nin altında iken normale göre ortalama 2 kat insülin sekrete edilirken 140'ın üzerindeki değerlerde beta hücresi bu artışı sürdürmemekte ve insülin sekresyonu azalmaktadır. Bu dönemden sonra hepatik glukoz yapımı artmaya başlamaktadır. Plazma glukozu 250 mg/dL'nin üzerindeki tip 2 diyabetiklerde bazal insülin düzeyi normal veya yüksek bulunabilmektedir. Bu ikili kombinasyon önemli derecede insülin direncinin olduğunu göstermektedir. Ayrıca hiperinsülinemi, BGT ve Tip 2 DM gelişme riskinin arttığını gösteren önemli bir bulgudur (22).

İnsülin salgılanmasında bozukluğa yol açan etyolojik faktörler aşağıda sıralanmıştır (23).

1. İnsülin salgısında kantitatif bozukluklar
2. İnsülin salgılanmasında kalitatif bozukluklar
 - Birinci faz insülin salgılanmasının bozulması
 - Pulsatil insülin salgılanmasının bozulması
3. Proinsülin salgılanmasındaki anormallikler

4. Düşük doğum ağırlığı
5. Glukoz toksisitesi
6. Amilin (Adacık Amiloid polipeptid)
7. Kalsitonin-Gen-İlişkili-Peptid
8. İnkretinler (Glukagon benzeri peptid 1, Galanin)
9. Lipotoksiste
10. İnsülin salgılama bozukluğunda genetik defektler

İnsülin direnci, normal konsantrasyonlardaki insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturması, başka bir anlatımla, glukoz kullanımını uyarma etkisinin azalmasıdır. İnsülin direnci primer olabileceği gibi başlangıçta azalmış insülin salgısına sekonder olarak gelişen bir hiperinsülinemiye de bağlı olabilir (23). Normalde insülin karaciğerde glukoneogenezi ve glukojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozu yağ ve kas gibi periferik dokulara taşıyarak burada ya glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar (24). İnsülin direncinde insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki etkilerine karşı direnç oluşarak hepatik glukoz sekresyonu bozular. Kas ve yağ dokusunda da insülin aracılığıyla olan glukoz kullanımını azalır. Bu durumda oluşan insülin direncini karşılayacak kadar insülin salgısında artış ile metabolik durum kompanse edilir. Sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeyi normallere göre 1.5-2.0 kat yüksek bir seviye oluşturur (24). İnsülin direnci tip 2 DM ve obezitede sık görülmekle birlikte obez olmayan ve normal glukoz tolerans testi olan sağlıklı bireylerin %25'inde ve hipertansif hastaların %25'inde de rastlanılabilir (25).

2.6 TİP 2 DİBATES MELLİTUS KLİNİK DÖNEMLERİ

Tip 2 DM gelişme sıklığı yaş, obezite ve fiziksel aktivite azlığı ile artar. Hipergliseminin kademeli olarak gelişmesi ve başlangıçta klasik semptomların çok fark edilip olmaması nedeniyle hastalık uzun yıllar tanı almayabilir. Ancak bu hastalarda, mikro ve makrovasküler komplikasyonların gelişme riski artmıştır.(26,27)

1-Preklinik diyabet dönemi (Normoglisemik hiperinsulinemik dönem):

Tip 2 diyabetin henüz klinik belirti vermediği bu dönemde beta hücre fonksiyonları nispeten normaldir fakat mevcut olan periferik insülin direnci normale göre daha fazla insülin salınarak aşılıp çalışılır ve bu şekilde açlık ve postprandiyal şekerleri normal sınırlar içinde tutulur. OGTT normaldir (24)

2-Bozulmuş Glukoz Toleransı (postprandiyal hiperglisemik hiperinsulinemik dönem):

Bozulmuş glukoz toleransını tanımlayabilmek için OGTT yapmak gereklidir. OGTT’de 2. saat plazma glukoz düzeyi 140-200 mg/dL (ADA 2004’e göre) tespit edilen vakalarda glukoz toleransı bozukluğu söz konusudur ve BGT olarak adlandırılır. Bu grup hastalarda klinik diyabet henüz ortaya çıkmamıştır. Üstelik çoğu, günlük yaşamlarında öglisemiktirler. Açlık plazma glukoz düzeyi 100-126 mg/dl (ADA 2004 kriterine göre) arasındadır. OGTT ile 2. saat plazma glukoz düzeyi 140 mg/dl’nin altında bulunan bu hastalarda açlık glisemi homeostazi bozukluğu söz konusudur (28). Ancak bu durum diyabet tanısı için yeterli değildir. Bu grup hastalar genellikle BGT şekline dönüşür.BGT genellikle BAG ile birlikte. Ancak BGT’de karaciğerden glukoz çıkışını engelleyerek açlık hiperglisemisi olmayacak kadar insülin etkisi mevcut olduğundan postprandiyal hiperglisemi BAG için daha duyarlı bir göstergedir. BGT ve BAG ’nin görülme sıklığı yaş ilerledikçe artar (29).

BGT ve BAG olan hastaları tanımlamak önemlidir, çünkü bu grup pre-diyabeti temsil eder. BGT ve BAG olan kişiler yüksek diabetes mellitus riski taşırlar, ancak tüm BGT'li kişilerde diyabet gelişmez ve bazıları normal glukoz toleransına dönüşür. Diğerleri ise yıllarca BGT ile yaşamaya devam ederler. DM gelişmedikçe bu kişilerde diyabete spesifik mikrovasküler komplikasyonlar görülmez. Bu bozuklukların doğal seyri değişkendir 3-5 yıllık izleme dayalı çalışmalara göre BFG ve BAG olgularının yaklaşık %25'i diyabete ilerler, %50'si aynı kalır, %25'i ise normal glukoz toleransına geri döner. Genellikle yaşlı, kilolu ve diyabetin diğer risk faktörlerine sahip kişilerde diyabete ilerleme olasılığı yüksektir. Hem BAG hemde BGT'nin birlikte olması (kombine glukoz intoleransı) durumunda bu bozuklukların tek başına bulunmasına göre diyabet riski 2 kat artmaktadır (30). DM'dan korunma programı ve diğer çalışmalar göstermiştir ki yaşam şekli değişiklikleri (vücut ağırlığının % 5-10 arasında azaltmak için yapılan diyet modifikasyonları ve haftanın çoğu günlerinde en az 30 dakika artan şiddette fiziksel aktivite) prediabetik hastaların diyabete ilerlemesini önler veya geciktirir. Diyabet gelişmesini engellemek için ilaç tedavisinin kullanılması tartışmalıdır. Metformin ile yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar kilolu (BMI > 34kg/m²) ve genç (özellikle < 40 yaş) bireylerde DM gelişimini engellediği yönündedir. ADA, prediabeti olan hastalarda yaşam tarzı değişikliğini önermektedir. Diyabetin önlenmesinde rutin olarak ilaç tedavisinin önerilmesini destekleyecek yeterli veri yoktur (31).

3-Aşık diyabet (hiperglisemik hipoinsülinemik dönem):

İnsülin direncinin giderek artması ile kompensasyon bozulmaya başlar ve bu esnada karaciğerde glukoz yapımı artarak plazma glisemisinin yükselmesine yol açar. İnsülin direncinin zirvede olduğu bu dönemde giderek artan glisemi insülin salgı artışıyla kompanse edilemediği için glukoz toksisitesi nedeniyle beta hücreleri insülini daha az salgılamaya başlarlar.

Birinci faz insülin salgısının kaybı ve insülin pulsatilitesinin bozulması gibi insülin salgısında kalitatif anormallikler insülinin dokularda oluşturacağı etkiyi bozarak doğrudan insülin direncine yol açabilir. Ayrıca insülin eksikliği altta yatan insülin direncini şiddetlendirmektedir (24). β hücre disfonksiyonu ve insülin direncinin ilerlemesi ile tip 2 DM ortaya çıkar. Aşırı tip 2 DM'da ise açlık hiperglisemisi ve postprandiyal hiperglisemide artış karakteristiktir. Bu duruma, hepatik glikoz yapımının baskılanamaması ve periferik glikoz kullanımının azalması neden olmaktadır. DM tanısı konulduktan sonraki dönemlerde insülin direnci artışı ve β hücre fonksiyonunda azalma progresif olarak devam etmektedir. Faz I adını alan bu dönemde, yaşam kalitesini artırıcı yöntemler ve bazı oral ilaçlar uygulanarak glisemik kontrol elde edilmeye çalışılmakta, daha sonraki faz II döneminde glisemik kontrol sağlanması çeşitli oral ilaç kombinasyonları ile mümkün olabilmektedir. Son dönemde Faz III ise, insülin replasman tedavileri uygulanması gerekmektedir. Tip 2 DM'da sekonder direnç adını alan bu döneme geçişin %2-5 hasta/yıl olduğu bildirilmektedir (32).

2.7. DİYABETES MELLİTUSUN KOMPLİKASYONLARI

Diyabetin hem kendisi hem de oluşan uzun süreli komplikasyonları, yalnızca hastayı değil, aynı zamanda hasta yakınlarını, çevresini ve toplumu da sosyal ve ekonomik yönden ilgilendiren sonuçlar doğurmaktadır.

I. Akut (metabolik) komplikasyonlar (33)

- Hiperozmolar non-ketotik koma
- Diyabetik ketoasidoz
- Laktik asidoz
- Hipoglisemi

II. Kronik (dejeneratif) komplikasyonlar (34, 35)

A. Mikrovasküler komplikasyonlar

- Diyabetik nefropati
- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nöropati

B. Makrovasküler komplikasyonlar

- Hipertansiyon
- Koroner arter hastalığı
- Serebrovasküler hastalık

C. Diğer kronik komplikasyonlar

- Gastrointestinal (gastroparezi, diyare)
- Genitoüriner (üropati, seksüel disfonksiyon)
- Dermatolojik
- Kemik ve mineral metabolizma bozuklukları
- Diyabetik ayak
- Psikolojik problemler ve psikiyatrik bozukluklar

Yeni tanı konulmuş tip 2 DM'da %20-30 oranında diyabetik retinopati, %10-20 mikroalbuminüri (%40'ında hiperfiltrasyon) %30-40'ında HT, %50-80'ninde dislipidemi ve %80-100'e yakın oranlarda vasküler disfonksiyon görülmektedir. Bu nedenle erken tanı ve tedavi önemli yer tutmaktadır(36)

2.8.TİP 2 DİYABETES MELLİTUS VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

Tip 2 DM'da, kardiyovasküler hastalıklar en önemli ölüm nedenidir ve ölümlerin yaklaşık %75'inden sorumludurlar (37). Diyabetik olgular daha çok mikrovasküler komplikasyonlardan etkilenseler de, ölümleri sıklıkla makrovasküler hastalıklardan olmaktadır.

Aterosklerozis sıklıkla beyin ve periferik damarlarını etkilese de, diyabetiklerde önde gelen ölüm nedeni miyokard enfarktüsüdür. Tip 2 DM'lu olgularda, koroner arter hastalığı riski, normal popülasyona oranla 2-4 kat daha fazladır (38). Koroner arter hastalığı öyküsü olmayan DM'li olgularda, gelecekte miyokard enfarktüsü gelişme riski, koroner arter hastalığı öyküsü olan, diyabeti olmayan kişilerle aynıdır. DM'li kadınlar, DM'u olmayan kadınlara oranla, koroner kalp hastalığı açısından daha fazla risk altındadır ve DM'lu kadınların koroner kalp hastalığından ölüm riski 3-5 kat daha fazladır (39).

DM'lu hastalardaki kardiyovasküler hastalık prevalansının yüksek olması, DM'u olmayan bireyler ile kıyaslandığında diyabetiklerde daha erken bir çağda görülen ve kardiyovasküler olaylara daha çabuk geçiş gösteren koroner aterosklerozun hızlanmasına bağlanabilir (40). Ayrıca özellikle perkutan transluminal koroner anjiyoplasti (PTKA) gibi revaskülarizasyon yöntemleri sonrası diyabetik kişilerde yüksek restenoz ve mortalite oranlarına rastlandığından diyabetin aterosklerotik lezyonun ilerlemesi ve tıkanması için de bir prediktör olduğu söylenebilir. Bir çok çalışmada PTKA ve Koroner arter baypas greft uygulanan diyabetik hastalarda mortalite ve morbidite riskinin yüksek bulunması yanında hedef lezyon ve yeni lezyon revaskülarizasyon ihtiyacının artmış olduğu gösterilmiştir (41).

Akut koroner sendrom diyabetik hastaların önemli bir yüzdesinin ölüm nedenidir. Miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda hastaneye ulaşana kadarki ölüm oranları DM olanlarda DM'u olmayanlara göre daha yüksektir (42). Buna ek olarak DM'lu hastalarda, DM'u olmayanlara kıyasla hastane içi ölüm hızı iki kat daha fazladır. Miyokard enfarktüsü sonrası

hayatta kalanlarda geç mortalite hızı yine diyabetik olanlarda daha yüksektir (43).

DM'lu olgularda da, DM'u olmayan kişilerde olduğu gibi, obez, hipertansiyonlu, sigara içen, düşük HDL, yüksek LDL düzeyleri olan kişilerde ateroskleroze daha sık rastlanılmaktadır. DM'da gelişen hızlı aterosklerozun etyopatogenezinde genetik yapı, hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara içme gibi klasik risk faktörleri yanında kronik hiperglisemi, insülin direnci/hiperinsülinemi, endotel disfonksiyonu, enflamasyon, trombogenez, oksidatif stres ve ileri glikolizasyon ürünleri de rol oynamaktadır (44,45).

2.9 DIYABETTE KARDIOVASKÜLER RISKLERİN MEKANİZMALARI

Tip 2 diyabetli hastalarda lipid anomalileri sadece hiperglisemiyle değil aynı zamanda insülin dirençli ortamda karşılıklı etkileşimle ilişkilidir (46,47). Tip 2 DM'li hastaların düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) seviyeleri normal olabilir ancak çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) ve trigliserid seviyeleri artmıştır ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) seviyeleri düşmüştür (48). LDL normal olsa da aterojenik özellikleri artmıştır. LDL'nin reseptör aracılıklı hücre içi alımında ve temizlenmesinde bozulma vardır (49,50,51). Glukolizasyon LDL'yi oksidatif değişikliklere daha hassas hale getirir. LDL'nin hem glukolizasyon hem de oksidasyonundan oluşan ortak ürün çok daha aterojeniktir (52). Bu şekildeki LDL molekülleri aortik intimal hücreler ve makrofajlar tarafından daha kolaylıkla alınır ve köpük hücrelerin oluşumuyla sonuçlanır (53,54,55).

İnsülin direnciyle birlikte tip 2 DM'li hastalarında küçük ve trigliseridden zengin fakat içerisinde çok az kolesterol bulunan LDL parçacıkları vardır (56,57). Bu şekildeki LDL parçacıkları, muhtelemeden oksidatif değişikliklere artmış hassasiyetlerine bağlı olarak, koroner arter hastalığı riskini toplam LDL seviyesinden bağımsız olarak arttırır. Diyabetik hastaların, artmış serbest yağ asidi mobilizasyonu ve yüksek glukoz düzeyleri nedeniyle VLDL seviyeleri

yüksek değerlerdedir (58). Trigliseridden zengin büyük VLDL'lerin çokluğu küçük –yoğun aterojenik LDL parçacıklarında artış ile ilişkilidir(59). Birçok çalışma DM'li hastalarda yüksek trigliserid seviyelerinin artmış koroner arter hastalığı riski ile birlikte olduğunu göstermiştir (60,61). Buna karşın artmış trigliserid seviyeleri DM'u olmayan kişilerde koroner arter hastalığı riski ile ilişkili değildir. Diyabetiklerde HDL'nin artmış yıkımı ve azalmış üretimi söz konusudur.

DM'lu hastalarda artmış trombosit kümelenmesi görülür ve bu durum artmış kardiyovasküler olaylar ile korelasyon gösterir (62,63,64). Ana mekanizmanın artmış tromboksan üretimi olduğu zannedilmektedir (65,66). Diyabetik hastalarda artmış kardiyovasküler olay insidansının trombosit hiperagregasyonu ile korele olduğu gösterilmiştir (64). Diyabetik hastalarda vasküler komplikasyonlarla korele olarak yüksek von Willebrand faktörü seviyeleri vardır (67,68). İnsülin direnciyle yüksek von Willebrand faktörü seviyeleri arasındaki ilişki gösterilmiştir (69). Benzer şekilde diyabetik hastalarda çoğunlukla artmış fibrinojen seviyeleri görülür ki bu da kardiyovasküler komplikasyonlar için öngörücüdür (70,71,72). Fibrinojen seviyeleri glisemik kontrolü yansıtır. DM'li hastalarda Faktör 5,7,10,11,12 seviyeleri de yükselmiştir (73-74). Faktör 7 seviyeleri direkt olarak açlık plazma glukoz seviyeleri ile koreledir (74). Artmış plazminojen aktivator inhibitör-1 (PAI-1) seviyeleri insülin direnç sendromunun özelliğidir. Açlıkta plazma insülin seviyelerinin PAI-1 konsantrasyonu ile direk olarak korele olduğu gösterilmiştir.

Hiperglisemi; vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), İntersellüler adezyon molekülü (ICAM-1) ve E-Selektin gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır (75). Hiperglisemiye bağlı endotel disfonksiyonunun birincil olarak, endotel kaynaklı gevşeme faktörünü (EDRF) inaktive eden serbest oksijen radikallerinin artmış oluşumuna bağlı olduğu düşünülmektedir (76,77). Süregelen hiperglisemi zemininde serbest radikallerin seviyelerinin

artması, glukozun oksidasyonu(78), lipidlerin oksidasyonu ileri glikolizasyon son ürünleri metabolizması ile sonuçlanır(79,80). İleri glikolizasyon son ürünleri süratle nitrik oksidi inaktive ederler ve endotele bağlı vazodilatasyonun azalmasına neden olurlar (81). Yakın zamanda açlık plazma glukoz konsantrasyonları bozulmuş hastalarda endotel disfonksiyonu olduğu in vivo olarak tespit edilmiştir (82). Diyabeti ve ateroskerozu olan hastalarda, aterosklerotik plaklarda ve miyokartda immun histokimyasal yöntemlerle ileri glikolizasyon son ürünleri birinkintileri gösterilmiştir(83). Bununla birlikte; serum ileri glikolizasyon son ürünleri konsantrasyonları koroner arter hastalığı olan olan tip 2 DM'lularda, olmayanlara göre belirgin olarak artmıştır (84). Kardiyovasküler hastalık ve ateroskleroz gelişimi için iyi bilinen risk faktorleri 2001 yılında "National Cholesterol Education Program (NCEP)" tarafından yayınlanmıştır. Yapılan çeşitli çalışmalarda bu klasik faktörlerin yanı sıra diğer başka risk faktörleride tanımlanmıştır. Bu risk faktörlerine yeni tespit edilmiş bazı faktörlerde eklenmiştir. Yeni risk faktörleri; Apolipoprotein B, Apolipoprotein A, trigliserid, trigliseritten zengin lipoprotein kalıntıları, bozulmuş açlık glukozu olarak belirlenmiştir.

Aterosklerozun belirlenmiş: NCEP risk faktorleri:

- 1- Yaş: Erkek > 45/ yıl Kadın>55 /yıl
- 2- Hipertansiyon (kan basıncı > 140/90 mmHg yada antihipertansif tedavi alan)
- 3- Sigara içimi
- 4- Ailede erken yaşta koroner kalp hastalığı : (1. dereceden erkek akraba < 55 yaş, kadın akraba <65 yaş)
- 5- Serum HDL < 40 mg/dL
- 6- Diyabet koroner kalp hastalığının risk eşdeğeri olarak kabul edilmektedir(125).

Diğer risk faktorleri:

- 1- Serum lipoprotein (a) >33 mg/dL
- 2- Serum homosistein >10 µmol /L
- 3- Küçük yoğun LDL partikülleri
- 4- Serum VLDL / trigliserid >0,3
- 5- Hiperinsülinemi ve insülin direnci
- 6- Abdominal obezite
- 7- Yüksek serum CRP konsantrasyonu
- 8- Yüksek lökosit ve/veya yüksek hematokrit
- 9- Antioksidan vitaminlerin eksikliği
- 10- Arkus senilis
- 11- Klamidya enfeksiyonu
- 12- Yüksek plazma fibrinojen, Faktor VII-VIII, Plazminojen aktivator inhibitörü-1 (PAI-1)

Diyabete bağlı vasküler komplikasyonların gelişiminde anahtar rolü kronik hiperglisemiye bağlı gelişen endotel disfonksiyonunun oynadığı kabul edilmektedir. Vasküler endotelyum bir takım vazodilatatör maddelerin sentez yeridir. Endotel fonksiyon bozukluğu durumunda, vazodilatatör sentezinde bozulmanın yanında prokoagülan ve vazokonstriktör madde salınımında da artış olur. Bu nedenle endotel fonksiyon bozukluğu diyabete bağlı vasküler komplikasyonların gelişiminde önemli rol oynar. İnsülin endotelden nitrik oksit (NO) salınımını uyarıcı etkiye sahiptir. İnsülin direnci durumunda NO salınımındaki azalma endotel fonksiyon bozukluğunun temel nedenini oluşturmaktadır. Endotelin biyolojik işlevleri arasında damar tonusunun, trombosit işlevlerinin ve pıhtılaşmanın düzenlenmesi, damar düz kas hücre migrasyonu ve proliferasyonun regülasyonu sayılabilir. Endotelin işlevsel özelliklerini

değiştirebilen hastalık durumları, koroner arter hastalığının patogenezinde önemli rol oynayan damar tonusunun bölgesel denetimi, pıhtılaşma ve büyüme gibi olgularda ciddi değişikliklere yol açabilir. Endotel hücreleri doku plazminojen aktivatörü ve inhibitörü gibi pıhtılaşma faktörlerinin ve inhibitörlerinin de kaynağıdır. Ayrıca NO, prostoglandinler ve endotelin 1 gibi vazoaaktif maddeleri de serbestleştirir. Bunun yanısıra endotel hücreleri heparin sülfat ve dönüştürücü büyüme faktörü B1 gibi büyüme inhibitörlerinin ve temel fibroblast büyüme faktörü ve trombosit kaynaklanan büyüme faktörü gibi faktörlerin de kaynağıdır (85).

NO guanil siklazı aktive ederek vazodilatasyon sağlar. Ayrıca interlökin-1, intrasellüler adezyon molekülü 1 (ICAM-1), monosit kemoaktif protein 1 (MCP1) gibi sitokinleri baskılayarak lökosit ve trombosit adezyonunu, vasküler düz kas hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu inhibe eder. Hiperglisemi, mitokondriyal elektron transport zincirini etkileyerek reaktif oksijen radikallerinin ortaya çıkmasına neden olur. Ortaya çıkan reaktif oksijen radikalleri, NO'ü peroksinitrit oluşturmak üzere yıkarak inhibe ederler. NO' nun sözü edilen işlevleri bozulduğunda intimaya monosit adezyonu, düz kas hücresi migrasyonu ve bunun sonucunda makrofaj köpük hücreleri oluşumu başlar. Böylelikle ateroskleroz süreci tetiklenmiş olur. Diyabette görülen hiperglisemi, serbest yağ asit salgılanmasındaki artış ve insülin direnci; endotel üzerindeki olumsuz etkilerini NO'ün sentezini baskılayarak veya yıkımını arttırarak yapar (86).

Endotelin 1 endotelden insülin ve diğer agonistlere yanıt olarak salgılanan potent bir vazokonstriktör peptittir. Diyabetik vasküler hastalığın fizyopatolojisinde, inflamasyonu tetiklemesinde vasküler düz kas hücre kontraksiyonu ve büyümesine neden olması sebebiyle endotelin 1 özellikle önemlidir. Hiperinsülinemi endotel hücresinde endotelin 1 sentezini arttırmakta, artan endotelin 1 düzeyi ile insülin direnci ağırlaşmakta ve endotel fonksiyonları bozulmaktadır.

DM'un vasküler inflamasyon için tetikleyici olduğu kabul edilmektedir. DM'un kanda akut faz inflamatuvar reaktanlarının artışı ile karakterize inflamatuvar bir hastalık olduğu belirtilmektedir (87). Tümör nekroz faktör (TNF), interlökin 6 (IL-6) ve C reaktif protein (CRP) gibi inflamasyon belirteçleri insülin direnci ile ilişkilidir. Bunların ötesinde CRP'nin aterosklerotik süreçte sadece bir inflamasyon belirteci olmadığı, adezyon molekülleri ve doku faktörü yapımını uyarması, LDL' nin fagositler tarafından fagosit edilmesini kolaylaştırması ve monosit göçünü tetiklemeyle sürece doğrudan katıldığı düşünülmektedir.

DM'li hastalarda sık görülen abdominal obezitedeki karın içi yağ dokusu düşük seviyeli kronik inflamatuvar durumun önemli bir belirleyicisidir ve buna bağlı olarak bu kişilerde interlökin 6, TNF ve CRP düzeyleri artmaktadır. Bu kronik inflamasyon, insülin direnci ve obezite ile kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişki olduğu görüşünü güçlendirir.

Ateroskleroz süreci birçok karmaşık humoral ve hücrel inflamatuvar elementin katılımıyla gerçekleşir. MCP 1 ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) gibi kemoatraktanlar, interlökin gibi sitokinler, monositlere bağlanan büyüme faktörü ve hücre yüzeyi adezyon molekülleri aracılığı ile inflamatuvar bir ateroskleroz süreci tetiklenir ve ilerler (88). İntimada monositler ve T lenfositleri bu inflamatuvar cevabı düzenleyip sonunda köpük hücrelerin oluşumu, intimal kalınlaşma ve plak formasyonuna neden olur. Daha sonraki safhalarda ise damar lümeninde daralma izlenir. Bundan başka tetiklenen inflamatuvar mekanizmalar hücre dışı matriksin temel bileşenlerinin dağılmasına ve bunun sonucunda fibröz kılıfın zayıflamasıyla birlikte plağın yırtılmaya daha dayanıksız hale gelmesine neden olur (87).

İnsülin direncinde makrofajların CD 36 proteini upregüle olur ve okside LDL alımları artar. Hiperglisemi, makrofaj matriks metalloproteinaz (MMP) üretimini artırır. MMP' nin diyabetik ateroskleroz gelişiminde makrofajları tetikleyerek kilit rol oynadığı düşünülmektedir. Diyabetik hastalarda ortaya çıkan oksidatif stres sonucunda adventisyada başlayan inflamasyon

aynı zamanda tunika mediyaya ulaşarak atrofi ve fibrozise neden olur. Bu hastalarda artmış MMP aktivitesi sonucu internal elastik laminada bozulma görülür ve bu da plak yırtılmasının bağımsız bir prediktörüdür. Diyabetik hastalarda aterom plağı kompozisyonu da farklılık gösterir. Makrofaj infiltrasyonu ve trombüs oluşumu bu hasta grubunda artar. Diyabetik ateroskleroz da tipik olan adventisyal inflamasyon ve vazovazorum neovaskülarizasyonu; plak içi kanamaya, makrofaj aktivasyonuna ve lipid çekirdeğin genişlemesine neden olarak yüksek riskli aterosklerotik lezyonlar meydana getirir.

Otonomik dengenin parasempatik tonusta belirgin azalma ve sempatik tonusta rölatif artış şeklinde bozulması diyabetin bilinen özelliklerindedir. Özellikle hiperglisemi ve hiperinsülinemi, hipotalamus gibi santral sinir sisteminde otonomik kontrolü sağlayan serebral merkezlerde insülin bağımlı glukoz salınımının artması sempatik regülatuar merkezlerde disinhibisyona ve sonuçta sempatik tonusun artmasına yol açmaktadır (89). Normal sağlıklı bireylerde de yemek sonrası tokluk döneminde sempatik aktivite artmakta, bu durum da kalp hızı, kan basıncı ve renal fonksiyonlarda artışa yol açmaktadır. Normal fizyolojik bir yanıt olan yemek sonrası sempatik aktivasyon artışı diyabetiklerde süregen hiperglisemi nedeniyle devamlı hale gelmektedir. Diyabetiklerdeki devamlı sempatik tonus artışı kardiyak ve vasküler fonksiyonları etkileyerek hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi ve kardiyak otonom nöropatiye yol açmaktadır. Kardiyak otonom nöropati gelişimi diyabetiklerde kötü prognostik bir gösterge olup, aritmi, sessiz infarktüs ve ani ölüme neden olmaktadır.

Kardiyak otonom nöropati gelişimi ile diyabetiklerde mortalite 3-5 kat artmaktadır. Otonom nöropati miyokardın herhangi bir nedenle hasarlanması sonrası remodeling sürecini de bozarak diyabetik miyokardın fonksiyonel toparlanmasına engel olmaktadır. Diyabetiklerdeki süregen sempatik tonus artışı, bu hastalarda %50 sıklıkta olan hipertansiyonun etyolojisinde önemli bir yere sahiptir. Diyabetiklerde hipertansiyon varlığı tek başına diyabet varlığından çok

daha kötü bir prognoza sahiptir ve kalp yetmezliği riski 2-3 kat artmaktadır (89). Hipertansif diyabetiklerde önce sol ventrikül hipertrofisi gelişmekte, bu da diyastolik ve sistolik fonksiyon bozukluğu tarafından izlenmektedir. Diyabetiklerde hiperinsülinemi de sol ventrikül hipertrofisine katkıda bulunmaktadır. Bu fizyopatolojik süreçler göz önüne alındığında diyabetiklerde hipertansiyonun önlenmesi ve sempatikovagal dengenin düzenlenmesini hedef alan tedavilerin mortalite üzerine olumlu etkilerinin olması beklenmektedir. UKPDS çalışmasında tip 2 diyabetiklerde sistolik kan basıncında 10 mmHg ve diyastolik kan basıncında 5 mmHg'lık düşme, inme gelişimini % 44, diyabete bağlı ölümleri %32 ve mikrovasküler komplikasyonları %37 oranında azaltmıştır (90). "Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur)" çalışmasında ise sistolik kan basıncında 10 mmHg azalma bile kardiyovasküler komplikasyon riskini %63 azaltmıştır (91). Hipertansif diyabetiklerde yapılan çalışmalarda, özellikle ACE inhibitörlerinin kardiyoprotektif etkileri kanıtlanmıştır. Pahor ve arkadaşlarının (92) metanalizi de Tip 2 DM'de hipertansiyon nedeniyle ACE inhibitörleri kullanımının alternatif ajanlara göre MI gelişimini % 63, kardiyovasküler olay gelişimini %51 ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi %62 azalttığını ortaya koymuştur. Bu nedenle hem diyabetik hem de prediyabetik hipertansiflerde başta ACE inhibitörleri kullanılarak erken ve etkin bir kan basıncı düşüşü sağlanmalıdır.

Diyabetlilerde kan basıncında yükselmeye yol açan olası mekanizmalar;

- Renal sodyum ve su geri emiliminin artışı
- Yüksek kan basıncında yemekle alınan tuza duyarlılıkta artış
- Anjiyotensin 2 'ye aldosteron yanıtının kuvvetlenmesi
- Transmembranöz elektrolit transportunda değişiklikler
- İntrasellüler kalsiyum aktivitesinde artış
- Büyüme faktörlerinin uyarılması (özellikle vasküler düz kas hücrelerinde)

- Sempatik sinir sistemi aktivitesinin uyarılması
- Vazodilatatör prostoglandinlerin sentezinin azalması
- Vazodilatasyonun bozulması
- Endotelin sekresyonunun artması şeklinde özetlenebilir.

2.10. GLİKOLİZE HEMOGLOBİN (HbA1C)

HbA1c günümüzde diyabetik hastalarda, glisemik kontrolün göstergesi olarak en fazla kullanılan testtir ve aynı zamanda diyabet komplikasyonlarının gelişme riskinin bir göstergesidir.

Glikozilasyon, şeker kalıntılarının enzimatik olmayan bir biçimde proteinlerin amino gruplarına eklenmesidir (93). Yetişkin insan hemoglobininin % 97'si Hb A, %2.5'i Hb A2 ve %0.5'i Hb F'den oluşmaktadır. HbA, 2 alfa 2 beta olmak üzere 4 polipeptit zincirinden oluşmaktadır. HbA'nın kromotrofik analizi HbA'nın çeşitli minör hemoglobinlerden oluştuğunu göstermektedir. Bunlar HbA1a, HbA1b, HbA1c'dir. Bunların hepsi HbA olarak anılır. Bunlar hızlı hemoglobinlerdir çünkü elektriksel alanda HbA'dan daha hızlı hareket ederler. Uluslararası biyokimya kurulları bu glikoproteinlere (HbA1a, HbA1b, HbA1c) neoglikoprotein, bunların elde edilme proseslerine de glukation olarak tanımlamışlardır bu nedenle literatürde glucozylated hemoglobin olarak kullanılmaktadır. HbA1c, HbA'nın beta zincirinin N-terminal ucundaki valin kalıntısının glukoz ile kondansiyonu sonucu kararsız yapı Pre-HbA1c oluşur ve daha sonra da Pre-HbA1c, ya çözünür ya da Amadori yapılanmasına girerek stabil keto amin olan HbA1c'yi oluşturur. HbA1a ,HbA1a1 ve HbA1a2' nin birleşmesinden oluşur. HbA1b'nin yapısı son zamanlarda spektrometre yoluyla tanımlanmıştır. HbA1'in %80 nini oluşturan HbA1c, HbA1'in major fraksiyonudur. HbA1c düzeyini belirleyen değişkenler; 2-3 ay önceki ortalama serum glukoz düzeyi, eritrosit ömrü, eritrosit plazma

membranının glikoza geçirgenliği, doku oksijen konsantrasyonu ve 2-3 difosfogliseridin hücre içi konsantrasyonudur. HbA1c'nin yarılanma düzeyi 35 gündür (94,95).

2.10.1. Glikolize Hemoglobinin Klinik Önemi

HbA1c'nin oluşumu irreversibildir ve kan düzeyi eritrositlerin ömrüne (ortalama 120 gün) ve kan glukoz düzeyine bağlıdır. Çünkü glikolize hemoglobinin oluşum hızı direkt olarak kan glukoz düzeyi ile orantılıdır. Glikolize hemoglobin düzeyi önceki 2-3 aylık kan glukoz düzeyini temsil eder. Bu durum glukoz kontrolünü sağlamak için ek bir avantaj sağlar çünkü glikolize hemoglobin değeri günden güne kan glukoz değışimlerinden, egzersizden ve son dönemde alınan gıdalardan etkilenmez. HbA1c'nin oluşumunda son dönem kan glukoz konsantrasyonu erken dönem glukoz konsantrasyonundan daha etkilidir. Bir ay önceki kan glukoz konsantrasyonu HbA1c'nin %50 sini oluşturmasına karşın 60 gün ile 120 gün arası plazma glukoz düzeyi HbA1c'nin %25 ini oluşturur. Başlangıçtaki 2 ayda kan glukoz düzeyindeki ani değışiklikler HbA1c'nin değışim oranını hızlandırmasına karşın takip eden 3.aydaki kan glukoz düzeyindeki değışiklikler HbA1c düzeyini neredeyse hiç değıştirmez.

Glikozillenmiş hemoglobinin DM'un tanısında, diyabetik hastaların kontrolünde ve DM komplikasyonlarının tanınmasında bir gösterge olması amacı ile çok sayıda araştırma yapılmıştır. Bu araştırmaların bulguları kanın glikozillenmiş hemoglobin değeri ile diyabet tanısının konulamayacağını fakat diyabetiklerin metabolik durumlarının sağlıklı olarak kontrol edilebileceğini göstermektedir (96). Kan glukozu veya HbA1c konsantrasyonlarının diyabet komplikasyonlarının gelişim riskine işaret ettikleri gösterilmiştir (97,98) ve randomize klinik çalışmalarda diyabetlilerde kan glukozunun titiz olarak kontrol edilmişinin mikrovasküler hastalık riskini azalttığı belirlenmiştir (99,100). Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tarafından son dönemde yayınlanan raporda HbA1c düşürülmesinin nöropatik ve

mikrovasküler komplikasyonları azalttığı belirtilmiş ve aynı zamanda HbA1c ile makrovasküler komplikasyon arasındaki ilişkinin daha iyi değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir (101).

Diyabetlilerde glikolize hemoglobinin kardiyovasküler riski öngördürebilceğine dair kanıtlar bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar Tip 2 DM'lu olgularda kan glukozu takibinde önemli bir parametre olan HbA1c'nin kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin öngördürücüsü olduğunu göstermiştir (102,103). Prospektif olgu kohort analizi çalışmalarında hem DM'lu hastalarda hem de normal popülasyonda HbA1c ile kardiyovasküler hastalık arasındaki lineer doğrusal ilişki gösterilmiştir (104,105).

Normoglisemik kişilerde Hb glikolizasyon hızının eritrosit yaşam süresine bağlı olduğu ve eritrosit yaşam süresinin tahmininde de HbA1c seviyelerinin kullanılabileceği belirtilmektedir. HbA1c konsantrasyonları plazma glukoz seviyesi ile eritrosit yaşam süresini yansıtır. Yapılan çalışmalarda genç eritrositlerin olgun eritrositlerden daha düşük düzeyde glikozillenmiş Hb içerdikleri gösterilmiştir. Bu yüzden HbA1c diyabette daha önceki glukoz seviyesini tahmin etmek için kullanıldığı gibi anemilerde teşhis ve eritrosit yaşam süresini tespit etmek amacıyla da kullanılabilir (106).

2.10.2. HbA1c Ölçme Metodları

HbA1c'yi tespit etme yöntemleri; elektriksel yük farklılığına göre ayrıştırma (ion-exchange chromatography, elektroforez ve izoelektrik odaklanma), yapısal farklılıklara göre (affinity chromatography ve immunoassay) ve kimyasal analize göre (colorimetry ve spectrometry) yapılabilir. Metotlarının hepsinde sonuç total hemoglobinin yüzdesi olarak ifade edilir. Eğer kuralına uygun yapılırsa bu metotların hepsi ile yapılan ölçümler doğru kabul edilirler. Bu tekniklerden en yaygın kullanılanı afinite kromatografi yöntemidir. Laboratuvarlar

tarafından yöntem seçimini belirleyen faktörler; alınan kan örneği miktarı, hasta popülasyonu ve maliyettir. Yöntem seçiminde klinisyenlerle konsulte edilmesi önerilmektedir.

2.10.3. HbA1c Referans Aralığı

Referans aralığı ölçüm yapılan metoda, glikolize hemoglobin metoduna ve labil faktörün bulunup bulunmamasına bağlıdır. Sağlıklı bireylerdeki genel kabul görmüş ortalama referans aralığı aşağıdaki gibidir (107,108).

<u>Hemoglobin örneği</u>	<u>Ortalama (%)</u>	<u>Aralık</u>
HbA1(A1a+b+c)	6.5	5.0-8.0
HbA1c	4.5	3.0-6.0
Total glikolize Hb(A1+Ao)	4.5	4.5-7.0

Referans aralığının yaşla birlikte arttığını gösteren çalışmaların olmasının yanında açlık kan şekeri düzeyi ile de ilgili olduğu gösterilmiştir. İyi takibi yapılmayan diyabet hastalarında değerler normal değerlerin üst sınırının iki katına ulaşmasına karşın %20'nin üstüne çıktığı seyrek görülmüştür. HbA1c düzeyi %20'nin üstünde saptandığı durumlarda HbF'nin varlığını araştırmak için değerlendirme yapılmalıdır. Diyabetin komplikasyonlarını elimine edecek bir HbA1c düzeyi belirlenememiştir. Amaç HbA1c nin düzeyini diyabetik olmayan insanlardaki düzey olan %6.5' un altında tutmaktır. HbA1c'nin ölçümündeki hassasiyet çok önemlidir çünkü HbA1c deki % 1'lik yükselme ortalama kan şekeri düzeyinde 25-35 mg/dl'ye karşılık gelir (107,108).

2.11. AORTUN ELASTİK ÖZELLİKLERİ

2.11.1. Arteryal Sertlik

Biyofizikte elastisite teorisi bir cisime uygulanan kuvvet ve meydana getirdiği deformasyonla ilgilenir (109-110). Birim alana düşen kuvvete stres denir. Meydana gelen deformasyonun orijinal haline oranına ise gerilim (strain) adı verilir. Gerilim-stres ilişkisinin eğrisi elastik modulus olarak adlandırılır.

Bir cisim, kuvvet onu hareket ettirmeden uygulandığında oluşan deformasyon sonrası eski halini alabiliyorsa elastiktir. Pek çok madde elastik ve viskoz özellikler gösterir. Bu maddelerde oluşan deformasyon stresin büyüklüğüne ve oranına göre değişir. Bu maddeler ‘viskoelastik’ olarak adlandırılır ve arter duvarı işte bu büyük sınıfa dahildir.

Arteryal damarların biyolojisinde mekanik stres basınç olarak, gerilim ise çapta (hacimde) meydana gelen değişiklik olarak temsil edilir. Aralarındaki ilişki lineer olmadığı için, verilen basınçtaki eğrinin eğimi elastisite veya tam tersi sertliği yansıtır. Elastisite ve sertlik her ikisi de kalitatif terimlerdir.

Kantitatif karşılıkları ‘kompliyans ve esneyebilirlik’ dir. Arteryal sertlik damar duvarının visko-elastik özelliklerini tanımlamak için en sık kullanılan terimdir. Arteryal sertlik; sigara içimi, hiperkolesterolemi, DM, hipertansiyon gibi bilinen aterosklerotik risk faktörlerinin artışı ve yaşlanmanın sonucu olarak meydana gelir (111-112). Artmış aortik sertlik veya azalmış esneyebilirlik; damar sisteminin yaygın aterosklerotik tutulumunun göstergesidir (113,114). Yaşlanma ve kan basıncının damar üzerine etkileri elimine edildikten sonra artmış arteryal sertlik; KAH (114), serebrovaskuler (115) ve periferik damar aterosklerozunun göstergesidir (116). Genellikle, arteryal sertlik olarak kullanılan bu terim yerine arteryal kompliyans, esneyebilirlik yada elastisitede azalma terimleri de kullanılabilir. Bu terimler,

sinonim olmamasına rağmen, sıklıkla birbirinin yerine kullanılabilir. Arteriyel sertlik aynı zamanda yaşlanma ve metabolik bozukluklarla da ilişkilidir.

Arteriyel sertliğin artması kronik renal yetmezlik, ateroskleroz, DM gibi birçok hastalığın ve yaşlanma sürecinde gelişmektedir(111-117). Arteriyel sertlik, total mortalitenin bir göstergesi olmanın yanısıra; renal hastalık, stroke, demans, kalp yetmezliği ve miyokard enfarktusu gibi vasküler hastalıklar için de belirleyici öneme sahiptir (112-118). Son zamanlarda Safar ve arkadaşları arteriyel sertliğin stresle ve istirahatte olan enerji tüketimine, yalnızca katkıda bulunmakla kalmayıp, aynı zamanda yaşlılarda ortostatik hipotansiyon ve daha fazla nefes darlığı oluşumuna katkıda bulunduğunu rapor etmişlerdir(110).

Tablo 2.1.Arteriyel Sertlik İndeksleri (109,110,119,120)

Nabız Dalga Hızı	Arteriyel segment boyunca yayılan nabızın hızı Uzaklık/zaman farkı(cm/sn)
Arteriyel Esneyebilirlik	Basınç artışıdaki rölatif çap değişimi $\frac{\text{Çap farkı}}{\text{basınç farkı}} \cdot \text{çap}$
Arteriyel Komplians	Sabit damar uzunluğunda verilen basınçtaki mutlak çap değişimi $\frac{\text{Çap farkı}}{\text{basınç farkı}}$
Elastik Modulus	Duvar materyalinin dahili elastik özellikleri $\text{Basınç farkı} \cdot \text{hacim} / \text{hacim farkı} \cdot \text{duvar kalınlığı}$

2.11.2.Nabız Dalga Hızı (NDH)

Ventrikul sistolü ile oluşan basınç nabızı aort boyunca bir dalga olarak seyreder. Nabız dalgasının daha sert olan arterlerde daha hızlı yol aldığı görülerek, NDH ölçümü arteriyel

sertliği değerlendirmede en iyi yöntem olarak karşımıza çıkar. NDH sağlıklı gençlerde istirahatte 3-5 m/s iken yaşla beraber artmaktadır. Arteryal sertliğin major belirleyicisi yaş olmakla beraber kardiyovaskuler risk faktörleri (hipertansiyon, DM, sigara kullanımı gibi) arter duvar sertleşmesine önemli ölçüde katkıda bulunur. Bununla beraber artmış duvar sertliğindeki en önemli bağlantı aterosklerozdur.

2.12.ARTERİAL SERTLİĞİN MEKANİZMALARI

Arteryal sertlik, damar duvarındaki hücrenel ve yapısal elementlerdeki değişikliklerin, dinamik ve karmaşık etkileşimi ile gelişir. Bu damarsal değişiklikler glukoz regülasyonu, tuz ve hormonlar gibi dış faktörlerden olduğu kadar, hemodinamik gler tarafından da etkilenirler (121). Sertlik damar ağacının her yerinde aynı değildir, periferik damarlardan daha çok santral damarlarda meydana gelir (122).

2.13.AORT SERTLİĞİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Aort sertliğini etkileyen faktörler üç ana gruba ayrılır:

I-Fizyolojik zellikler: Yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, hormonal durum, genetik özellikler, kanbasıncı.

II-evresel faktörler: Beslenme, sigara, egzersiz.

III-Hastalıklar: Hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, renal yetmezlik(123).

I-FİZYOLOJİK ÖZELLİKLER:

1-YAş: Vasküler sistemde yaş arttıka bir takım değişiklikler ortaya çıkar.Yaşın, sol ventrikül nyk ve kan basıncındaki etkileri uyum sağlamada kritik rol oynar. Meydana gelen bu olaylar sonucunda kan akımındaki değişikliklere, ateroskleroza, mikrovaskuler

bozukluklara meydana gelir (124,125). Leorayd ve Taylor'ın çalışmalarında insan damar duvarının viskoelastik özelliğinin yaşla değiştiği gösterilmiştir (126).

2- CİNSİYET: Sağlıklı bir kadında arteriyel sertlik menapoza kadar erkeklerinkinden düşük olma eğilimindedir ancak postmenapozal dönemde kadında azalan östrojen arteriyel sertliğe neden olur (127-128). Rajkumar ve arkadaşları östrojenin damar duvarı yüklenme kalınlığını nitrik oksit mediatorlüğüyle endotel bağımlı vazodilatasyonla değiştirdiğini göstermişlerdir (129). Kadınlar ve erkekler sadece hormonlar açısından farklı kalmamakla beraber ortalama vücut hacmi açısından da farklıdır. London ve arkadaşları, kadınların arteriyel sisteminin daha kısa olmasından dolayı, artış indeksinin daha büyük olduğunu bildirmiştir. Premenapozal kadınlarda östrojenin yararlı etkileri ile bu etkiler azalmaktadır (129).

3-BOY: Kısa boy yüksek sistolik basıncı, yüksek nabız basıncı ve yüksek sıklık arteriyel stres anlamına gelmektedir. Kısa boylu kadınlarda menapozdan sonra östrojenin yararlı etkileri azaldığı için artmış arteriyel sertliğe maruz kalabilirler. London ve arkadaşları son dönem renal yetmezlikli hastalarda kısa boyun, artmış sertlik indeksiyle ilgili en önemli faktör olduğunu göstermiştir (130).

4-KAN BASINCI: Hayvan ve insan otopsislerinde kronik hipertansiyon ile arter duvar kalınlaşması ve solventrikul hipertrofisi gösterilmiştir. Hipertansiyonda vasküler direnç artması damar yapısının değişmesi ile açıklanabilir. Medya tabakasının kalınlığı artmakta ve lümen çapı azalmaktadır. Yüksek gerilim basıncı aortu genişletir ve gücün büyük bölümü elastin fiberler yerine daha az genişleyebilen kollagen fiberlere taşınır. İn vivo çalışmalarda insanda arteriyel sertliğin basınçla ilgili değişimi yaşla ilgili olandan ya da hipertansiyonun indüklediği yapısal değişikliklerden zorlukla ayrılabilir. Fakat kan basıncının sadece hipertansiyonlu hastalarda değil, normal popülasyonda da arteriyel sertlik için önemli ve bağımsız bir belirleyici

olduğu bulunmuştur (131). Taquet ve arkadaşları tarafından asemptomatik kadınlarda nabız dalga hızı ile sistolik kan basıncı arasında güçlü bir korelasyon tanımlanmıştır(132). Çoklu progresyon analizleri göstermiştir ki; aortik nabız dalga hızı için kan basıncı, aterosklerozun iyi bilinen yaş, kan lipidleri ve sigara gibi diğer risk faktörlerinden daha belirleyicidir.

5-HORMONAL DURUM: Östrojen; premenopozal ve postmenopozal kadınlar ile hormon replasmanı alan ve almayan postmenopozal kadınların elastik arter özelliklerindeki farklarla ilgili belirleyicidir. Hormonal değişimin yer aldığı diğer bir olay gebeliktir. Pappas ve arkadaşları hamileliğin arteriyel sertlik üzerine olan etkilerini araştırmıştır. Post menopozal dönemde arteriyel sertlik artmaktadır(133).

6-GENETİK FAKTÖRLER: Kardiyovasküler sistem regülasyonunda görev alan proteini kodlayan polimorfik genler üzerinde yapılan çalışmalar yüksek riskli hastaları belirleyebilir. Benetos ve arkadaşları renin- anjiyotensin- aldosteron sisteminde, endotelin reseptörlerinde ve nitrik oksit sentazda genotipin rolünü değerlendirmiştir (134).

II-ARTERYEL SERTLİĞİ ETKİLEYEN ÇEVRESEL FAKTÖRLER

1-BESLENME: Dark ve arkadaşları yeni göçmenlerle, 10 yıldır batı tarzında yaşayan Çinli göçmenleri karşılaştırarak yaşa bağlı aortik sertliğin artışında genel diyetin etkisini araştırmışlardır. Yaş baz olarak alındığında 10 yıldır batı tarzında yaşayan göçmenlerde yüksek arteriyel sertlik tespit etmiştir(135). Hamazaki ve arkadaşları Japonya'da balıkçı ve çiftçi kasabalarında oturanları karşılaştırdıklarında, yüksek balık tüketenlerde aortik sertliğin önemli ölçüde daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Balık yağının hücresel büyüme faktörlerini ve monosit migrasyonunu inhibe ederek aterosklerotik plağın büyümesini geciktirdiğini bildirmiştir(136).

2-SİGARA: Sigaranın arteriyel sertlik üzerindeki akut etkileri, düzenli sigara kullananlar üzerinde Kool ve arkadaşları tarafından araştırılmıştır(137). Sigara içiminden sonra bakılan

karotid ve brakial arter genişleyebilme yeteneğinin %7 ile %18 azaldığı ancak sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında uzun dönemde bazal farklılık olmadığı bildirilmiştir. Stefanadias ve arkadaşları sigara içiminin aort genişleyebilme yeteneğini önemli ölçüde azalttığı göstermişlerdir (138).

3-EGZERSİZ: Vaitkevics ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada arteriyel sertlik parametrelerinin fiziksel aktiviteyle korelasyon gösterdiği bulunmuştur(139). Monolon egzersiz testinde ölçülen maksimum oksijen tüketimiyle aortik nabız dalga hızı ile artış indeksi ters orantılı olarak değişmektedir.

III-ARTERYEL SERTLİĞİ ETKİLEYEN HASTALIKLAR

1-HİPERTANSİYON: Genellikle yaşla görülen olumsuz etkiler hipertansiyonda artmaktadır (140). Artmış düz kas tonusu, yapısal değişiklikler (intima media kalınlaşması) ve azalmış vazovazorum akımının hipertansiyona bağlı arteriyel elastik özelliklerin fonksiyonel değişiminde rol aldığı görülmektedir (140,141). Hasegawa ve arkadaşlarının hipertansif hastalarda ve normotansif kontrol grubunda aort nabız dalga hızı ile yaş arasında güçlü korelasyon gösterilmiştir (142). Böylece hipertansif hastaların nabız dalga basınçları normal kişilerinkinin 15 yıl sonraki değerine denk gelir. Asmar ve arkadaşları normotansiflerle tedavi edilmemiş ve tedavi edilmiş hipertansiflerdeki aort sertliğini karşılaştırmıştır (143). Nabız dalga basıncı tedavi edilmişlerde edilmemişlerden daha düşüktür. Fakat benzer sistolik kan basıncına rağmen, yaşa bağlı nabız dalga basıncındaki artış normotansiflere göre iyi kontrol edilmiş hipertansiflerde daha belirgindir.

2-HİPERKOLESTEROLEMİ: Arteriyel sertlik ve yüksek kolesterol seviyeleri teorik olarak yakın ilişkilidir. Arteriyel duvarda ateromatoz plak oluşumu ve sklerotik yapısal değişiklikler yüksek kan lipidleri tarafından indüklenmektedir. Farrar ve arkadaşları tarafından maymunlarda, aortik sertliği yakından yansıtan nabız dalga basıncının, düşük kolesterolü

diyetle beslenildiğinde gerilediğini ve normal diyetle eskiye döndüğünü göstermiştir. İnsanlarda kan lipidleriyle arteryel sertlik arasındaki ilişki araştırılmış ancak kesin sonuçlar belli değildir(144). Lehmann ve arkadaşları ailesel hiperkolesterolemisi olan genç hastalarda aynı yaş grubu ve cinsiyette eşleştirilen kontrol grubuna göre daha yüksek aortik distensibilite olduğunu saptamıştır(145).Yapılan çalışmaların bazılarında yaşa bağlı aort sertliğinin aterosklerozdan kaynaklanmadığını fakat tuz alımıyla ve hipertansiyon prevalansıya daha fazla ilişkili olduğu bildirmektedir(146). Tomochika ve arkadaşları, ailesel hiperkolesterolemisi olanlarda aort sertliğinin normal gruba göre önemli ölçüde büyük olduğunu ve tedavi öncesi kolesterol seviyesiyle korele olduğunu göstermişlerdir (147). Bazı hastalarda diyetle ve lipid düşürücü ilaçlarla belirgin olarak azaltılan kolesterol düzeyinin düşük aort sertliği ile korele olduğu bulunmuştur. Aynı şekilde normotansiflerde ve tedavi almayan hipertansiflerde aort kompliyansın artmış total kolesterol ve trigliserid seviyesiyle alakalı olduğu belirtilmiştir (148).

3-KORONER ARTER HASTALIĞI: Anjiyografik olarak normal aortası olan, koroner arter hastalıklı normotansif hastaların aortik distensibilitesi, aynı yaş grubundaki normal sol ventriküler fonksiyonlu koroner arterli göğüs ağrılı hastalarda karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuştur (149). Cameron ve arkadaşları tarafından aortik elastik özellikleri gösteren non invaziv teknikler kardiyovasküler risk ile ilgili bilgiler verebileceği fakat koroner kalp hastalığı için kesin diagnostik test olmadığı bildirilmiştir. Stefanadis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada invaziv ve noninvaziv yöntemlerle basınç çap ilişkileri ile aort elastisitesi değerlendirilmiş ve koroner arter hastalığı olan hastalarda tekrarlayan koroner olaylarda aortik elastisite kuvvetli ve bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir(150).

4-SEREBROVASKÜLER HASTALIKLAR: Stroklü popülasyonda artmış aortik sertlik olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir(151).

5-RENAL YETMEZLİK: Yaşla ve basınçla eşleştirilen normal kontrol grubuna göre hemodiyaliz hastalarında aortik nabız basınç dalgası daha fazla yükselmiştir. Arteriyal duvar sertliği femoral ve brakial arterlere göre aortada daha belirgindir (152). Son dönem böbrek hastalarında mortalite oranları Blacher tarafından analiz edildiğinde bütün sebepler içinde ve diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiovasküler mortalitede aortik sertliğin güçlü bir belirleyici olduğu gösterilmiştir (153).

6-MARFAN SENDROMU: Yaşa bağlı aortik sertlik artışının Marfan sendromlu olgularda sağlıklı kontrol gruplarına göre daha fazla olduğu görülmüştür (154).

7-BÜYÜME HORMONU EKSİKLİĞİ: Büyüme (growth) hormon eksikliği olan semptomsuz yetişkinler büyük ihtimalle artmış intima media kalınlığına bağlı olarak yaş ve cinsiyetle eşleştirilmiş kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha az esneyebilirliğe sahip olduğu bildirilmiştir (155).

2.14.DİYABETES MELLİTUS VE AORTİK SERTLİK

Diyabet ile arterlerde fonksiyonel ve yapısal değişiklikler oluşmaktadır. Bunun sonucunda bu kişilerde artmış mortalite ve morbidite gözlenmiştir (156). Diyabetik hastalarda patogeneizde aterosklerotik orijin sorumlu tutulmuştur. Anjiyografi ve otopsi çalışmalarında diyabetik hastalarda daha ciddi ve yaygın ateromatoz hastalık gözlenmiştir (157). Diyabetin damar duvarında yaptığı bir takım değişiklikler arteryel kompliyans ve sertliği değiştirmektedir. Monier ve arkadaşları insülin bağımlı hastalarda diyabetik olmayan kontrol grubuna göre sertlikte artış olduğunu bulmuşlardır (158). The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) çalışmasında tip 2 DM'li hastalarda karotis arterin artan sertliği glukoz seviyesiyle pozitif olarak korele bulunmuştur(159). Eren ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada aort damar sertliği ile sol ventrikul diyastolik fonksiyonu arasındaki yakın bağlantıyı göstermesine rağmen, nedensel bir ilişkinin olup olmadığı kesin değildir. Bu ilişkinin iki olası mekanizması bulunmaktadır.

Birincisi hipertansiyon ve DM nedeniyle kardiyak ve aort duvarında paralel değişimler meydana gelebilir. Yani DM'un ve hipertansiyonun karakteristiği olan miyokard ve aort hasarına sekonder olarak sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu ve aort damar sertliği oluşmuş olabilir. DM'li hastalarda glikozidlerin miyokarddaki birikimine rağmen aynı değişikliklerin bu hastalığın erken evresinde kardiyak ve aort duvarında oluşup oluşmadığı bilinmemektedir. İkinci olası mekanizma ise; sol ventrikülün miyokardiyal yapısal değişikliklerine ve dolayısıyla sol ventrikül diyastolik disfonksiyonuna yol açacak şekilde artan aort damar sertliği aynı şekilde kalpten ard yükü (afterload) de arttırabilir. Kardiyak hipertrofinin artışına yol açan en önemli faktör artmış sistol sonu duvar basıncıdır. Bu sistol sonu basıncı yenmek üzere miyokardiyumda sistolik ve diyastolik miyokardiyal sertliği arttıran yapısal değişiklikler meydana gelir. Bu çalışmada hipertansiyonlu ve DM'li hastalarda aort damar sertliğinde bir artış olduğunu bildirmiştir (160). Sonuç olarak genel kabul gören DM'li hastalarda aortik sertliğin arttığı ve bunun sonucunda da kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin arttığıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTALAR

Çalışmamıza Ocak 2010-Mart 2010 tarihleri arasında değişik nedenlerle kardiyoloji kliniğine başvurup çalışmaya alınma kriterlerine uyan 100 tip 2 DM'li hasta alındı. DM'un varlığı için daha önceden alınmış tanının olması ve ADA kriterleri esas alındı (18). Çalışma protokolü için kurumumuzun Eğitim Planlama ve Koordinasyon kurulundan onay alındı. Akut koroner sendromla hastaneye yatırılanlar, önemli kalp kapak hastalığı veya periferik arter hastalığı olan hastalar, ciddi kalp yetersizliği bulguları olanlar, hematolojik hastalığa sahip hastalar, ciddi karaciğer ve böbrek yetmezliği olanlar, oral antikoagülan kullananlar, akut veya kronik enfeksiyonu olan hastalar çalışmaya alınmadı. Bütün hastaların ayrıntılı öyküleri alınarak fizik muayeneleri yapıldı. Vücut kitle indeksi (VKİ) Quetlet indeksi kullanılarak

hastanın kilosunun, boyunun karesine bölünerek (kg/m^2) hesaplandı. Hastaların DM süreleri kaydedildi. Hipertansiyon, Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti 2007 kılavuzuna göre tanımlandı (161). Hiperlipidemi tanımlaması için ATP III kılavuzu kullanıldı (162). Aile öyküsü, birinci derece akrabalarda erkeklerin 55 yaşından önce, kadınların 65 yaşından önce koroner arter hastalığı hikayesi varlığı ile belirlendi. Sigara kullanımını sorgulanarak son 2 yıldan daha kısa süre önce sigarayı bırakmış ya da halen sigara kullanmakta olan hastalar sigara içicisi olarak kabul edildi. Hastalar HbA1C değerlerine göre 3 gruba ayrıldı.

Grup I HbA1C değeri ≤ 6

Grup II HbA1C değeri 6-7

Grup III HbA1C değeri ≥ 7

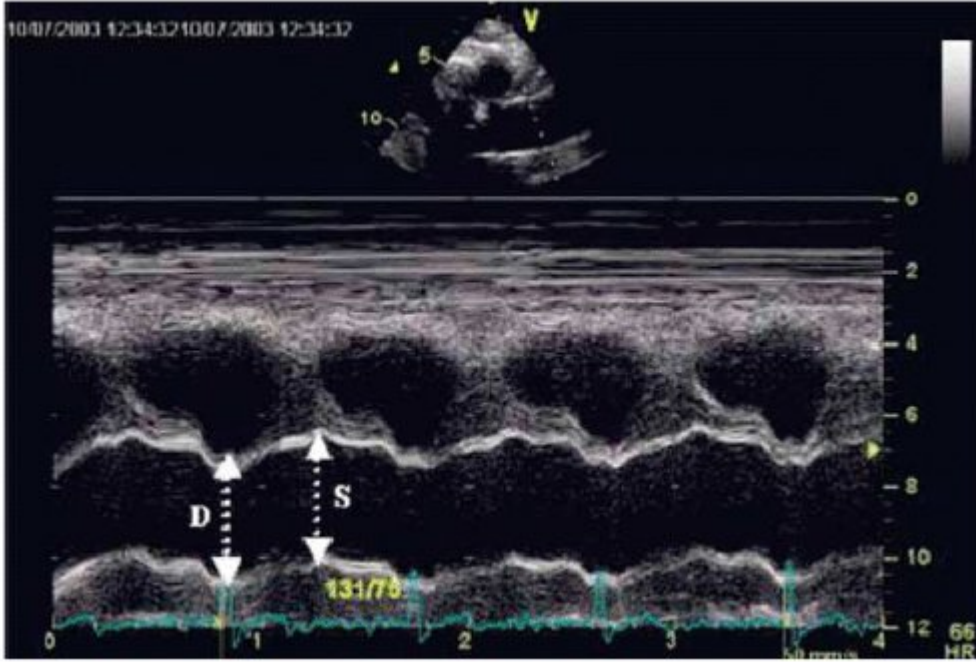
3.2. LABORATUVAR İNCELEMESİ

Hastaların biyokimyasal parametreleri (glukoz, üre, kreatinin, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid), HbA1c, hemogram 12 saat açlık sonrası kan alınarak incelendi. Serum glikoz düzeyi glukoz oksidaz, kreatinin Jaffe yöntemi ile, total kolesterol, trigliserit, HDL enzimatik kolorimetrik yöntemle, LDL Friedewald formülü ile hesaplandı. HbA1c için %7.5 EDTA içeren BD vacutainer tüplere 2 cc kan alınarak, immunoturbidimetrik yöntemle İntegra 800 Roche cihazında çalışıldı.

3.3. EKOKARDİYOĞRAFİK İNCELEME

Tüm hastaların M- mod ve 2-D imajlar ve spektral ve renkli akım dopler kayıtları, değişik frekansda düzenlenen (2,5–3,5 MHz) transdüserle GE Vingmed Vivid 7 ekokardiyografi cihazı kullanılarak alındı. Rutin ekokardiyografi incelemesi sonrası hastalar hafif sırtüstü yatar pozisyona getirilip 2-D kılavuzluğunda M Mod ile asendan aort kayıtları alındı. Bu M- mod

asendan aorta kayıtları aort kapağın 3 cm kadar üzerinden yapıldı. Aort çapları sistolde ve diyastolde aortun ön ve arka duvar iç kenarları arasındaki mesafeler alınarak hesaplandı (şekil3.1). Aortun sistolik çapı (AS), aort kapağı tam açık konumda iken alındı. Aortun diyastolik çapı ise (AD) EKG kayıtlarında QRS'in tepe noktası ile eş zamanlı alındı. Arka arkaya 5 atımda ölçüm yapıldı ve ortalama alındı.



Şekil 3.1: Aortun sistol ve diyastol sırasında çaplarının ölçümü

3.4. AORTUN ELASTİK ÖZELLİKLERİNİN BELİRLENMESİ

Aort elastik parametreleri aort fonksiyonunun göstergeleri olarak kabul edildi. Her hasta için aort sistolik (AS) ve diyastolik (AD) indeksleri sistolik ve diyastolik aort çaplarının vücut kitle indeksine bölümü ile elde edildi. Bu indeksler kullanılarak aortun elastik özellikleri olarak aşağıdaki parametreler hesaplandı:

Nabız basıncı (mmHg) = sistolik kan basıncı - diyastolik kan basıncı

Aortik gerilim (%) = $100 \times (AS - AD) / AD$

Aortik esneyebilirlik ($cm^2/dyn/10^3$) = $2 \times (AS - AD) / \text{nabız basıncı} \times AD$

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tüm analizlerde SPSS 10.0 (Chicago, IL.) kullanıldı. Sayısal değişkenler ortalama, minimum ve maksimum değerleri , kategorik değişkenler yüzde (%) olarak ifade edildi. Verilerin parametrik veya nonparametrik dağılımlarının tespiti için Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Gruplar arasında önemli farklılık olan parametrelerde ikili grup karşılaştırmasında Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler için Ki-kare testi kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Spearman'ın rho testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 100 Tip 2 DM'li hastanın 41'si erkek (E) (%41) ,59'u kadın (K) (%59) idi. Hastaların 68'i (%68) hipertansiyon, 79'ü (%79) hiperlipidemi, 47'u (%47) ailede KAH, 12'si (%12) sigara içimi öyküsüne sahipti. 48 hastada (%48) KAH öyküsü mevcuttu. Grup I; 15 hastayı ,Grup II; 31 hastayı ve Grup III; 54 hastayı içeriyordu. HbA1c seviyesine göre gruplara ayrıldığında hastaların karşılaştırmalı özellikleri tablo 4.1 ve tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Tüm hastaların ve grupların kategorik klinik ve labratuvar bulgularının karşılaştırılması

		Tüm Hastalar n: 100	HbA1C düzeyi			p
			I n: 15	II n: 31	III n: 54	
Cinsiyet	Erkek, n(%)	41 (41)	6 (40,0)	11 (35,5)	24 (44,4)	0,719
	Kadın, n(%)	59 (59)	9 (60,0)	20 (64,5)	30 (55,6)	
Hipertansiyon, n (%)		68 (68)	7 (46,7)	24 (77,4)	37 (68,5)	0,110
Hiperlipidemi, n (%)		79 (79)	9 (60,0)	27 (87,1)	43 (79,6)	0,105
Aile öyküsü, n (%)		47 (47)	9 (60,0)	16 (51,6)	22 (40,7)	0,344
Sigara, n (%)		12 (12)	3 (20,0)	3 (9,7)	6 (12,0)	0,575
KAH öyküsü, n (%)		48 (48)	8 (53,3)	13 (41,9)	27 (50,0)	0,700
Tedavi	OAD, n (%)	79 (79)	15 (100,0)	29 (93,5)	35 (64,8)	0,001
	İnsülin,n(%)	21 (21)	0 (0) ^A	2 (6,5) ^A	19 (35,2) ^B	

*HbA1c:Glikolize Hemoglobin KAH: Koroner arter hastalığı ,OAD: Oral antidiyabetik

*A ve B Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U testine göre istatistiksel olarak farklılığı göstermektedir.

Tablo 4.2. Tüm hastaların ve grupların sayısal klinik ve labratuvar bulgularının karşılaştırılması

	HbA1C düzeyi			
	I n: 15 Median (Min-Max)	II n: 31 Median (Min-Max)	III n: 54 Median (Min-Max)	p
Yaş(yıl)	52,8 (39-72)	57,8 (45-72)	58,4 (39-80)	0,217
HT süresi (yıl)	2,4 (0-10)	4,5 (0-20)	5,1 (0-20)	0,188
DM süresi (yıl)	3,9 (1-7) ^A	5,6 (1-30) ^A	8,0 (1-20) ^B	0,009
T.Kolest (mg/dl)	181,6 (114-236)	191,8 (111-297)	193,6 (115-280)	0,558
LDL (mg/dl)	104,0 (62-176)	115,5 (47-191)	115,4 (55-183)	0,409
HDL (mg/dl)	47,6 (28-101)	45,6 (30-74)	40,5 (24-62)	0,174
Trigliserit (mg/dl)	150,0 (75-266)	157,7 (68-324)	194,0 (56-8639)	0,305
hsCRP	2,27 (0-6)	2,14 (0-11)	12,8 (0-529)	0,343
VKİ (kg/m ²)	26,8 (23-35,5)	30,3(28,2-39,4)	30,78(28,8-38,6)	0,365
AKŞ (mg/dl)	117,5 (89-155) ^A	135,5 (94-223) ^A	209,9 (101-412) ^B	<0,001

*AKŞ: Açlık kan şekeri, DM: Diyabetes mellitus, HbA1c:Glikolize Hemoglobin A1c ,HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, T.kolest: Total kolesterol, VKİ: Vücut kitle indeksi

*A ve B Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testine göre istatistiksel olarak farklılığı göstermektedir.

Hasta gruplarının demografik ve klinik özellikleri tablo 4.1 ve tablo 4.2’de özetlenmiştir. Gruplar arasında yaş, aile öyküsü, hipertansiyon, total kolesterol, LDL-C, HDL-C, TG düzeyleri ve vücut kitle indeksi yönünden anlamlı fark bulunmadı.

Gruplar arasında açlık kan şekeri, DM süresi ve oral antidiyabetik yada insülin kullanımında istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı bulundu. Bu farklılıkların Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi yapıldığında açlık kan şekeri HbA1c yüksek olan Grup III

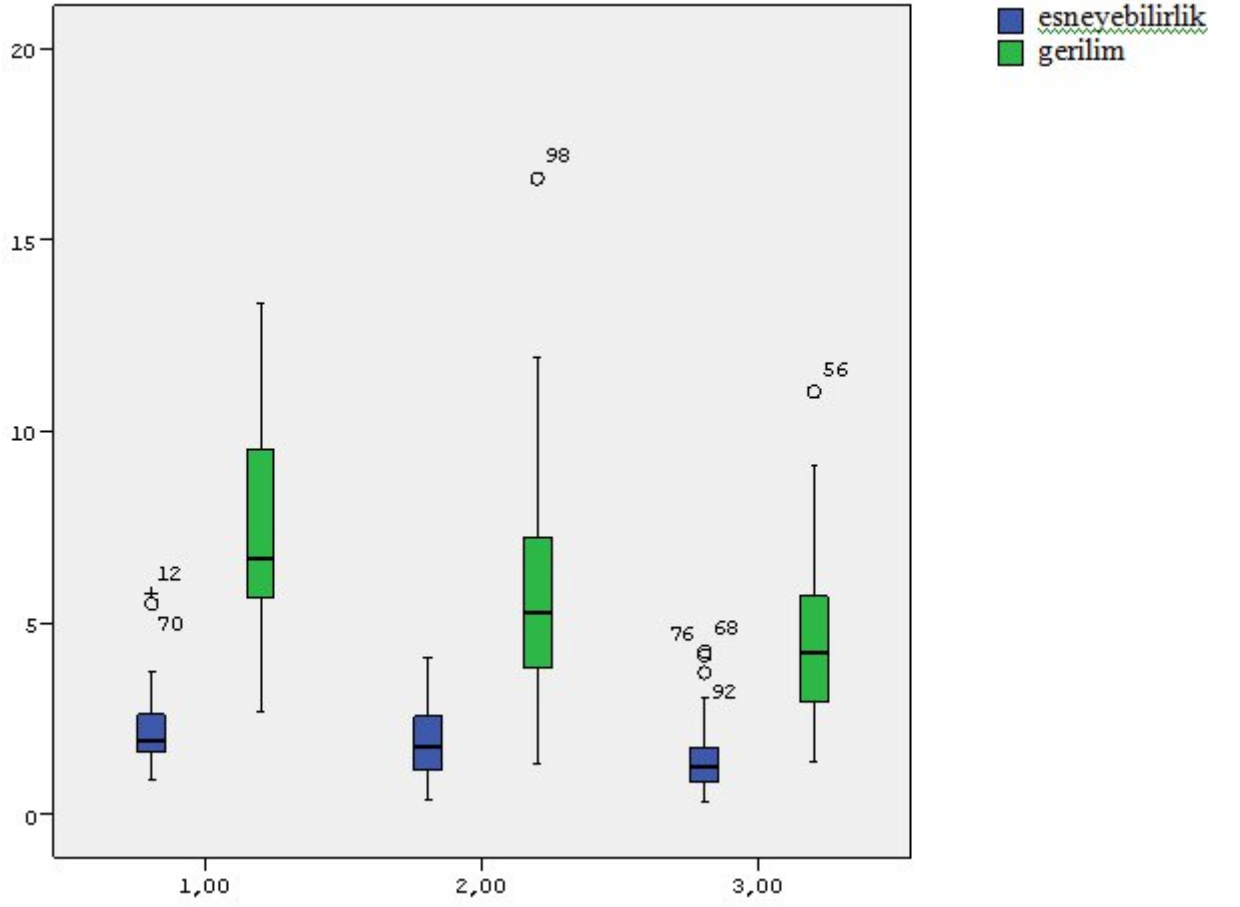
de diğ er gruplara göre anlamlı şekilde daha fazla idi ($p<0,001$). DM süreleri anlamlı şekilde yüksekti ($p:0,009$). Oral antidiyabetik kullanımı Grup I ve II 'de daha fazla iken insülin kullanımı Grup III' de daha yüksekti ($p:0.001$).

Tablo 4.3- Hasta gruplarının kan basınçları ve aort özellikleri.

	Grup I	Grup II	Grup III	p
Aort diyastolik ç ap (cm)	3,56 (3,0-4,5)	3,59 (3,0-4,5)	3,58 (2,7-4,8)	0,918
Aort sistolik ç ap (cm)	3,29 (2,8-3,9)	3,38 (2,8-4,2)	3,42 (2,6-4,7)	0,585
Aort ç ap de ğ iş imi (cm)	0,27 (0,11-0,60) ^A	0,21 (0,04-0,62) ^A	0,15 (0,06-0,40) ^B	0,001
Sistolik kan basıncı (mmHg)	133 (92-190)	129 (100-156)	132 (95-188)	0,759
Diastolik kan basıncı (mmHg)	80 (60-110)	79 (50-113)	79 (43-103)	0,898
Nabız basıncı (mmHg)	54 (24-90)	49 (26-75)	53 (25-88)	0,558
Aortik esneyebilirlik ($\text{cm}^2 \cdot \text{dyn}^{-1} \cdot 10^{-3}$)	2,48 (0,92-5,74) ^A	1,93 (0,39-4,1) ^A	1,45 (0,33-4,26) ^B	0,002
Aortik gerilim (%)	7,48 (2,69-13,3) ^A	6,0 (1,33-16,6) ^A	4,54 (1,4-11,0) ^B	0,001

* A ve B Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U testine göre istatistiksel olarak farklılığı göstermektedir.

Çalışma grupları arasında aort sistolik ve diyastolik ç ap, sistolik ve diyastolik kan basıncı ve nabız basıncı yönünden anlamlı fark tespit edilmedi (tablo 4.3). Aort ç ap de ğ iş imi ile aortik gerilim ve aortik esneyebilirlik için gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p: 0.001$). Grup I Ve Grup II'nin aort ç apı de ğ iş imi, aortik gerilim ve aortik esneyebilirliği birbirine benzerken, Grup III'ün aort ç apı de ğ iş imi, aortik gerilim ve aortik esneyebilirliği bu gruplardan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p<0,001$) (Şekil 4.1)



HbA1c Gruplar

Şekil 4.1 HbA1c düzeyi ile aortik gerilim ve aortik esneyebilirlik arasındaki ilişkiyi gösteren kutu-çizgi grafiği

Tablo4.4- Aortik gerilim ve aortik esneyebilirlik ile hastaların demografik parametreleri arasındaki ilişkiler.

	Aortik esneyebilirlik		Aortik gerilim	
	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri
Yaş	-0,271	0,006	0,183	0,69
Diabetes Mellitus süresi	-0,172	0,87	-0,148	0,142
Hipertansiyon	0,51	0,613	0,47	0,645
Açlık kan şekeri	-0,292	0,003	-0,265	0,008
Total kolesterol	0,30	0,768	0,27	0,79
LDL	0,54	0,591	0,21	0,834
HDL	0,142	0,16	0,115	0,253
Trigliserid	-0,123	0,224	-0,104	0,301
Vücut kitle indeksi	0,30	0,77	0,09	0,32
HsCRP	-0,150	0,136	-0,163	0,106
HbA1c	0,283	0,004	0,279	0,005

Hastaların HbA1c düzeyleri ile tablo 4.1 ve 4.2’de gösterilen demografik, klinik ve aort elastik özelliklerine ait parametreler arasında ilişkilere bakıldığında HbA1c ile; aortik esneyebilirlik arasında ($r=0,283$; $p:0,004$), bunun yanı sıra açlık kan şekeri ($r=-0,292$; $p:0,003$) ve hasta yaşı ile ($r=-0,27$; $p: 0,006$) aortik esneyebilirlik arasında da istatistiksel anlama ulaşan korelasyon tespit edildi (tablo 4.4). Ayrıca aortik gerilim ile açlık kan şekeri, HbA1c arasında (sırasıyla; $r=-0,265$; $p:0,008$ ve $r=0,279$; $p:0,005$) arasında anlamlı korelasyon bulundu (tablo 4.4).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada tip 2 DM’li hastalarda, HbA1c düzeylerinin arteriyel sertlik üzerine olan etkisi non-invazif olarak ekokardiyografik yöntemle araştırılmıştır. Daha önceki çalışmalarda arteriyel sertliğin tip 2 DM’de artmış olduğu gösterilmiştir (163-164). Karakaş yaptığı çalışmada sıkı glisemik kontrol ile aortik sertlikte azalma olduğunu göstermiştir (198). Bugüne kadar tip 2 DM’li hastalarda HbA1c değerleri ile aortik sertliğin ilişkisini gösteren bir çalışma mevcut değildir.

Diyabet, koroner arter hastalığı ve inme gelişimi için oldukça önemli bir risk faktörüdür(165). Genel populasyonla karşılaştırıldığında tip 2 DM’li hastalarda kardiyovasküler hastalık için göreceli risk 2-4 kat artmıştır. Diyabet ve ateroskleroz etkileşim içinde olan hastalıklardır. DM tüm hasta gruplarında aterosklerozun doğal seyrini hızlandırmakta ve daha yaygın aterosklerotik lezyonla birlikte daha fazla sayıda koroner damar tutulumuna neden olmaktadır. DM’li hastalar arasındaki tüm ölümlerin %80’i ateroskleroz kaynaklıdır (166-167). Buna karşın DM’u olmayan hastalarda bu oran %30’dur.

Hipergliseminin derecesi ve süresi mikrovasküler komplikasyonların gelişimi için kuvvetli risk faktörleridir (168). Buna karşın tip 2 DM’da, makrovasküler komplikasyonların

diyabetin süresi veya şiddeti ile bağlantılı olduğu gösterilememiştir (169-170). Bozulmuş glukoz toleransı, kardiyovasküler riski artırır (171-172) ve mikro ve makro anjiyopatiyi önlemek için sıkı glisemik kontrol gerekir.

Arteriyel sertleşmenin kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin bağımsız göstergesi olduğu saptanmıştır (173,174). Arteriyel sertlik artışı miyokardın oksijen ihtiyacını ve ardyükü arttırarak, diyastol sırasında koroner damarların dolumunu azaltır (175). Arteriyel sertlik sonucunda sistolik kan basıncı artar, diyastolik kan basıncı düşme ile sonuçlanır (176). Arteriyel sertlik ve esneklik değişimi invazif yöntemlerle veya basınç çap ilişkisine dayanan formüllerle değerlendirilebilmektedir (178). Ekokardiyografi yardımıyla hesaplanan aortik esneyebilirlik ve aortik gerilim arteriyel elastisitenin belirlenmesinde kullanılan noninvaziv bir yöntemdir (178). Koroner arter hastalarında daha önce yapılan çalışmalarda aortun elastik özelliklerinin renkli doku doppler ekokardiyografiyle direkt değerlendirilebileceği gösterilmiştir(173,175). Nabız dalga hızı ölçümü de arteriyel sertlikle ilgili daha önceki çalışmalarda kullanılan bir diğer yöntemdir (177-178). Wahlguint ve Lehman tip 2 DM dışında sağlıklı kişilerde de nabız dalga hızının artmış olduğunu göstermiştir (179-180).

Çalışmamızda DM'lu hastalarda aortun esneyebilirliği ve gerilimi, Grup III'de düşük, aortun sertliği ise artmış olarak bulunmuştur. Grup I ve II'de aortik esneyebilirlik ve gerilim değerlerinin yüksek, arteriyel sertliğin olmadığı görülmüştür. DM'da arteriyel sertliğin arttığı daha önceki birçok çalışmada gösterilmiştir (174-180). Glukoz, insulin ve trigliserid seviyelerinin yüksek değerleri arteriyel sertliği arttırdığı düşünülmektedir (181). DM'da damar duvarında glikolizasyon son ürünlerinin birikmesi arteriyel sertliği arttırır (181). DM'li hastalarda mikrovasküler hastalık nedeniyle, arter duvarının intima ve media tabakalarının kalınlaşması, damar esnekliğinin azalmasına ve sertliğin artmasına neden olur (182). Endotel disfonksiyonu arteriyel duvar tonusunu bozmaktadır. Diyabetik hastalarda endotel bağımlı gevşemenin bozuk olduğu gösterilmiştir (183). Endotel fonksiyonunda ve aortun yapısındaki

değişimler diyabetin süresiyle ilişkilidir (184-185). Bu da uzun dönemde aortun elastik yapısının bozulmasıyla gider. Bizim çalışmamızda tip 2 DM'li hastalarda arteriyel sertliğin DM'nin süresi ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir.

Toutouzas ve ark. nın yaptığı bir çalışma da DM süresiyle aortun elastik özelliklerinin bozulduğu gösterilmiştir (186). Yine aynı çalışmada açlık plazma glukozu arttıkça aortik elastisitenin azaldığı bulunmuştur. ARIC çalışmasında karotid arter sertliğinin plazma glukoz seviyesiyle doğru orantılı olarak arttığı gösterilmiştir (187-188). Emoto diyabetin süresiyle arteriyel sertlik arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermiştir (189). Deneysel olarak prediyabetik ratlarda kollajen birikimine bağlı olarak aortun elastik özellikleri bozulmakta, yaşlanmayla birlikte sertlik artışı hızlanmaktadır (190,189). Topsakal ve ark. çalışmasında, koroner glukoz tolerans bozukluğu ile hastalarda aortik sertlik artışı ve esneklik azalması ekokardiyografi ile gösterilmiştir (190). Aynı şekilde benzer sonuçlar hipertansif hastalarda da alınmıştır(187-188). Yüksek basıncın yarattığı stres, arter duvarında yapısal değişimlere yol açar. Mekanik etkiyle arter duvarındaki kollajen ve elastin liflerin özelliklerini değiştirerek arteriyel sertliği artırır. DM ile hipertansiyonun beraber görüldüğü vakalarda aortik elastisite parametrelerinin ileri derecede bozulduğu gösterilmiştir (191). Hipertansiyon ve DM nedeniyle aortada ile koroner ve diğer arterlerde paralel seyreden vasküler değişimler meydana gelebilir. Miyokard ve aort hasarına sekonder olarak sol ventrikul diyastolik disfonksiyonu ve aort damar sertliği oluşur. Diyabetli hastalarda glikozidlerin miyokarddaki birikimine rağmen aynı değişikliklerin bu hastalığın erken evresinde kardiyak ve aort duvarında oluşup oluşmadığı bilinmemektedir(186). Sol ventrikülün miyokardiyal yapısal değişikliklerine ve dolayısıyla sol ventrikül diyastolik disfonksiyonuna yol açacak şekilde artan aort damar sertliği aynı şekilde afterload de arttırabilir. Kardiyak hipertrofinin artışına yol açan en önemli faktör artmış sistol sonu duvar basıncıdır. Bu sistol sonu basıncı yenmek üzere miyokardiyumda sistoli ve diyastolik miyokardiyal sertliği arttıran yapısal değişiklikler meydana gelir. Sonuç olarak genel

kabul gören diyabetli hastalarda aortik sertliğin arttığı ve bunun sonucunda da kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin arttığıdır.

Arteryel sertlik damarın çeşidine ve bölgesine göre değişir (192). Periferik arterlerin sertliği santral arterlere göre fazla olmaktadır (186). Bazı araştırmacılar non invazif yöntemlerle femoral ve karotid arterdeki elastisitenin farklı olduğunu göstermiştir. HOORN çalışmasında; tip 2 DM olanlarda hiperglisemi, hiperinsulinemi ve kardiyovasküler risk faktorlerinden bağımsız olarak elastik ve müküler arterlerde arteryel sertliğin arttığı, glukoz tolerans bozukluğu olanlarda ise sadece müküler arterlerde sertlik artışı saptanmıştır (192). HOORN çalışmasında, DM ve hipertansiyonu olan hasta grubunda açlık plazma glukozunun arteryel sertlikle doğru orantılı olarak arttığı gösterilmiştir (192). Bu sonuçlar çalışmamızla paralellik göstermektedir.

Yaşla beraber arteryel damarlarda sertlik artmaktadır; bu değişim özellikle proksimal arterlerde olmaktadır(168). Birçok çalışmada yaşın aortun elastik özellikleri üzerine olan etkisi incelenmiştir(126). Yaşla sertliğin artması diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak olmaktadır. Çalışmamızda da yaş ile aortik esneyebilirliğin ilişkili olduğu saptanmıştır.

Aortik sertliği etkileyen diğer faktörlerden biri de kolesterol düzeyidir. Arteryel duvarda ateromatoz plak oluşumu ve sklerotik yapısal değişiklikler yüksek kan lipidleri tarafından indüklenmektedir. Farrar ve arkadaşları tarafından maymunlarda, aortik sertliği yansıtan nabız dalga hızının, düşük kolesterolü diyetle beslenildiğinde gerilediğini ve normal diyetle eskiye döndüğünü göstermiştir (144). İnsanlarda kan lipidleriyle arteryel sertlik arasındaki ilişki araştırılmış ancak kesin sonuçlar belli değildir. Lehmann ve arkadaşları; ailesel hiperkolesterolemisi olan genç hastalarda aynı yaş grubu ve cinsiyette eşleştirilen kontrol grubuna göre daha yüksek aortik esneyebilirlik olduğunu saptamıştır (145). Tomochika ve arkadaşları, ailesel hiperkolesterolemisi olanlarda aort sertliğinin normal gruba göre önemli ölçüde büyük olduğunu ve tedavi öncesi kolesterol seviyesiyle korele olduğunu göstermişlerdir

(146). Bazı hastalarda diyetle ve lipid düşürücü ilaçlarla belirgin olarak azaltılan kolesterol düzeyinin düşük aort sertliği ile korele olduğu bulunmuştur(147). Aynı şekilde normotansiflerde ve tedavi almayan hipertansiflerde aort kompliyansının artmış total kolesterol ve trigliserid seviyesiyle alakalı olduğu belirtilmiştir (148). Çalışmamızda, kan kolesterol düzeyleri ve aortik esneyebilirliği ve gerilimde farklılık olmadığı saptanmıştır.

CRP ve fibrinojen düzeylerinin metabolik sendromlu hastalarda yükselmiş olduğu gösterilmiştir(193) Bu enflamatuvar belirteçlerin, hipertansif hastalarda arteryel sertlik üzerinde bağımsız olarak etkili oldukları saptanmıştır.(194-195) Ayrıca, metabolik sendroma eşlik eden yüksek hs-CRP'nin arteryel sertliği daha fazla artırdığı gösterilmiştir.(196) Güray ve ark metabolik sendromlu hastalarda hs-CRP ve aort sertliği parametreleri arasında ilişki olduğunu göstermiştir (197). Bizim çalışmamızda tip 2 diyabetli hastalarda hs-CRP ve aort sertliği parametreleri arasında ilişki olmadığı saptanmıştır.

Çalışmamızda arteryel sertliği etkileyen birçok faktor bir arada değerlendirilmiştir. Etkili glisemik ve metabolik kontrol ile aortun elastisitesini yansıtan parametrelerde iyileşme olabileceği düşünülmüştür.

Sonuç olarak; ekokardiyografiyle non invaziv olarak hesaplanan aortik elastisite parametreleri ile kardiyovasküler riski tahmin etmede faydalı olabilir.Kan glikoz değerlerini etkili düzenlenmesiyle kardiyovasküler hastalığın öngörücüsü olan aortik sertliğin artması engellenebilir. Ancak daha fazla sayıda hasta sayısı içeren ve daha uzun süreli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. ÖZET

Diyabetes Mellitus (DM) dünyada en sık görülen hastalıklardan birisidir ve sıklığı giderek artmaktadır. Tip 2 DM kardiyovasküler hastalıklar için major risk faktörüdür ve DM'li hastalar artmış kardiyovasküler mortalite ve morbiditeye sahiplerdir. DM'da hızlanmış aterosklerozisin temelini hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara gibi klasik risk faktörleri ile açıklamakta yetersiz kalınması nedeniyle diyabete özgü ek risk faktörlerine olan ilgi artmıştır. Kronik hiperglisemi ile ilişkili olan birçok mekanizma bu hızlanmış aterosklerozdan sorumlu tutulmaktadır. Bu çalışmada amaç DM'li hastalarda uzun dönem glisemik kontrolün belirteci olan HbA1c seviyesi ile kardiyovasküler hastalıkların belirteci olan aortik sertlik arasındaki ilişkiyi saptamaktır.

Çalışmamıza kliniğimize başvuran Tip 2 DM'li 100 hasta alındı. Hastalar HbA1c değerlerine göre 3 gruba ayrıldı (HbA1C değeri Grup I ≤ 6 Grup II değeri 6-7 Grup III ≥ 7 Gruplar). Gruplar epidemiyolojik ve laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırıldı. Gruplar arasında açlık kan şekeri, DM süresi ve oral antidiyabetik yada insülin kullanımında istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı bulundu. Bu farklılıkların açlık kan şekeri HbA1C yüksek olan Grup III de diğer gruplara göre anlamlı şekilde daha fazla idi ($p < 0,001$). DM süreleri anlamlı şekilde yüksekti ($p: 0,009$). Oral antidiyabetik kullanımı Grup I ve II 'de daha fazla iken insülin kullanımı Grup III' de daha yüksekti ($p: 0,001$). Aort çap değişimi ile aortik gerilim ve aortik esneyebilirlik için gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p: 0,001$). Grup I. ve II. Grubun aort çapı değişimi, aortik gerilim ve aortik esneyebilirlik birbirine benzerken, Grup III'ün aort çapı değişimi, aortik gerilim ve aortik esneyebilirliği bu gruplardan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p < 0,001$). Aortun elastik özelliklerine ait parametreler arasında ilişkilere bakıldığında HbA1C ile; aortik esneyebilirlik arasında ($r=0,283$; $p: 0,004$)

bunun yanı sıra , açlık kan şekeri ($r=0,292$; $p: 0,003$) ve hasta yaşı ile ($r=-0,27$; $p: 0,006$) aortik esneyebilirlik arasında da istatistiksel anlama ulaşan korelasyon tespit edildi. Bunun yanında aortik gerilim ile açlık kan şekeri, HbA1c arasında (sırasıyla; $r=-0,265$; $p: 0,008$ ve $r= 0,279$; $p: 0,005$) anlamlı korelasyon bulundu.

Bu çalışma da yeni tanı almış tip 2 diyabetli hastalarda arteriyel sertliğin artmış olduğu gösterilmiştir. Ekokardiyografiyle noninvaziv metod olarak ölçülen aortik elastisite parametreleri hastalığın erken döneminde kardiyovasküler riski tahmin etmede ve önlemede faydalı olabilir. Ayrıca hastalarda sıkı metabolik ve glisemik kontrolle beraber diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin kontrol altına alınması gerekmektedir. Bu konu da daha uzun süreli ve daha geniş popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. DeFronzo RA. International Textbook of Diabetes Mellitus. 3rd ed. Chichester, West Sussex; Hoboken, NJ: John Wiley; 2004.
2. King H, Aubert RE, Herman WH: Global burden of diabetes, 1995- 2025. Diabetes Care 1998; 21: 1414- 31.
3. Satman I, Yılmaz T, Şengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care 2002; 25: 1551-6.
4. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: Framingham Study. JAMA 241:2035-2038, 1979
5. Simons L. A., Simons J., Engler R. L., McGurk C., Harper R., McCance D. R., Krankenberg H., Lauer B., Schuler G., Haffner S. M., Lehto S., Laakso M. Mortality from Coronary Heart Disease in Subjects with Type 2 Diabetes and in Nondiabetic Subjects with and without Prior Myocardial Infarction. N engl j med 1998;339:229-234
6. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329: 977-86.
7. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ 2000; 321: 405-12.
8. Eren M, Gorgulu Ş, Uslu N, Celik S, Dağdeviren B, Tezel T. Relation between aortic stiffness and left ventricular diastolic function in patients with hypertension, diabetes, or both. Heart 2004;90:37-43.
9. Ikonomidis I, Lekakis J, Stamatelopoulos K. Aortic elastic properties and left ventricular diastolic function in patients with Adamantiades-Behcet's Disease. J Am Coll Cardiol 2004;43:1075-1081.
10. Henry RM, Kostence PJ, Dekker JM, et al. Arterial stiffness increases with deteriorating glucose tolerance status. the Horn Study. Circulation 2003; 107:2089-95

11. Stefanadis C, Dernellis J, Tsiamis E, et al. Aortic stiffness as a risk factor for recurrent acute coronary events in patients with ischaemic heart disease. *Eur Heart J.* 2000; 21:390-96
12. St John SM. Aortic stiffness: a predictor of acute coronary events? *Eur Heart J.* 2000; 21:342-44
13. Schram MT, Kostence PJ, Van Dijk RA, Dekker JM, et al. Diabetes, pulse pressure and cardioasculer mortality: the Horrn Study. *J Hypertens.*2002; 20:1743-51
14. Stergiopulos N, Westerhof N. Role of arterial compliance and peripheral resistance in the determination of systolic and diastolic aortic pressure. *Pathol Biol (Paris).* 1999; 47:641-47
15. Lacombe F, Dart A, Dewar E, et al. Arterial elastic properties in man : a comparison of echo Doppler indices of aortic stiffness. *Eur Herat J* 1992 ; 13:1040-5.
16. Nicole M, van Popole, MD, PhD; Diederick E Grobbee, MD. Association between arterial stiffness and atherosclerosis. *The Rotterdam Study Stroke.* 2001 ; 32:454-460.
17. The DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: Comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *The Lancet* 1999; 354: 617-621
18. The expert commitee of the diagnosis and classification of the Diabetes mellitus: Report of the expert commitee on the diagnosis and clasification of Diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 28(1): 4-36, Jan 2005. Laakso M. Tip 2 diyabetin patogenezi. In: *Tip 2 Diyabet*, ed. Goldstein BJ, Wieland DM, AND, 2003, İstanbul, pp. 13-28.
19. De Fronza RA, Ferrainni E, Simonsen DC. Fasting hyperglycemia in NIDDM: Controbutions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. *Metabolism* 1989; 38:387-95.
20. Saltiel AR. New perspectives into the molecular pathogenesis and treatment of type 2 diabetes. *Cell* 2001;104:517-29.
21. De Fronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Rev* 1997;5:177-269.
22. Tip 2 diyabet patogenezi, klinik özellikleri ve izleme ölçütleri. In: *Diabetes Mellitus 2000*, Ed: Candeğer Yılmaz, Temel Yılmaz, Şazi İmamoğlu, Mayıs 2000, Gri Tasarım, pp: 37-

- 46.
23. De Fronza RA, Ferrainni E, Simonsen DC. Fasting hyperglycemia in NIDDM: Contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. *Metabolism* 1989; 38:387-95.
 24. Efendis S, Östensen C. Hormonal response and future treatment of NIDDM. *J Inter Med* 1993; 243:127-38.
 25. Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64:1169-73.
 26. Haris MI: Impaired glucose tolerance in the U.S. population. *Diabetes Care* 12:464-474, 1989.
 27. Newman B, Selby JV, Slemenda C, Fabsitz R, Friedman GD: Concordance for type 2 diabetes mellitus in male twins. *Diabetologia* 30:736-738, 1987
 28. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*; 28(Suppliment 1): January 2005
 29. Kumbasar AB. Bozulmuş Glikoz Toleransı, Bozulmuş Açlık Glikozu. Ed: Altuntas Y, Yenigun M. Her Yonuyle Diabetes Mellitus. Nobel Tıp Kitabevleri, 2.baskı. 2001: 236-245
 30. Satman İ, DM tanı ve izleminde yeni kriterler, Türkiye klinikleri Journal of internal Medical Sciences 2007, 3(3):1-15
 31. Burant CF: Medical Management of Type Two Diabetes 5th.Ed. American Diabetes Association 2004
 32. Yılmaz C, Yılmaz MT, İmamoğlu S. Diabetes Mellitus 2000, Mayıs 2000 İstanbul: 17-27
 33. İlicin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Unal S, İç Hastalıkları, Guneş kitapevi, 2003, S:2311-2331
 34. İmamoğlu S. Diabetes Mellitus. Ed. Dolar E, İç Hastalıkları, Nobel & Gunes Tıp Kitabevi İstanbul; 2005: 692-7
 35. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Diabetes Mellitus.

Harrison İc Hastalıkları Prensipleri, 15. edisyon. Cev. ed: Sağlıker Y. Nobel Tıp Kitabevleri

2004; 2: 2109-2138

36. Satman İ, DM tanı ve izleminde yeni kriterler, Turkiye klinikleri Journal of internal Medical Sciences 2007, 3(3):1-15
37. Johnstone MT, Nesto R. Diabetes mellitus and heart disease. In: Pickup JC, Williams G, editors. Joslin's Diabetes Mellitus. 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p. 975- 98.
38. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998;339:229-34.
39. Steinberg HO, Paradisi G, Cronin J, et al. Type 2 diabetes mellitus abrogates sex differences in endothelial function in premenopausal women. Circulation; 2000;101:2040-6.
40. Feener EF, Dzau VJ. Pathogenesis of Cardiovascular disease in diabetes. In: Cr Weir G, King G, Jacobson A, Moses a, Smith RJ, eds. Diabetes Mellitus. 4th ed. Boston: Wolters Kluwer Comp; 2005. p.866-79.
41. BARI Investigators. Influence of diabetes on 5 year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease. Circulation 1997;96:1761-1769.
42. Çağlayan S. Diabetes mellitus ve kalp hastalıkları. In: Özata M, Yöner A, editörler. Endokrinoloji Metabolizma ve Diabet. 1.baskı. İstanbul: Medikal Yayıncılık; 2006.
43. Worthley MI, Shrive FM, Anderson TJ, Traoulsi M. Prognostic implication of hyperglycemia in myocardial infarction and primary angioplasty. Am J Med 2007;120:643-7.
44. Sheetz MJ, King GL. Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications. JAMA 2002;288:2686-2690.
45. Fruchart JC, Nierman MC, Stroes ES, Kastelein JJ, Duriez P. New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment. Circulation 2004;109(23 Suppl 1):15-9.

46. Aronson D, Rayfield EJ. Diabetes and obesity. Atherosclerosis and coronary artery disease. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996; 327-59.
47. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1998; 37:1595-1607.
48. Heinecke HN. Mechanisms of oxidative damage of low density lipoprotein in human atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1997; 27:503-18
49. Bucala R, Makita Z, Korschinsky T, et al. Lipid advanced glycosylation: Pathway for lipid oxidation in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;90:6434-38.
50. Bucala R, Makita Z, Vega G, et al. Modification of low-density lipoprotein by advanced glycosylation end products contributes to the dyslipidemia of Diabetes and renal insufficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:9441-45.
51. Steinbrecher UP, Witztum JL. Glycosylation of low-density lipoproteins to an extent comparable to that seen in diabetics slows their catabolism. *Diabetes* 1984; 33:130-134.
52. Lyons TJ, Glycation and oxidation: A role in the pathogenesis of atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1993; 71:26-31.
53. Sobenin IA, Tertov VV, Korschinsky T, et al. Modified low-density lipoprotein from diabetic patients causes cholesterol accumulation in human intimal aortic cells. *Atherosclerosis* 1993; 100:41-54.
54. Lyons TJ, Klein R, Baynes JW, et al. Stimulation of cholesterol-ester synthesis in human monocyte-derived macrophages by low-density lipoproteins from type 1 diabetic patients. *Diabetologia* 1987; 30:916-21.
55. Klein RL, Laimins M, Lopes-Varella MF, et al. Isolation, characterization and metabolism of the glycosylated and non glycosylated subfractions of low-density lipoproteins isolated from type 1 diabetic patients and nondiabetic subjects. *Diabetes* 1995; 44:1093-98.
56. Fiengold KR, Grunfeld C, Pnag M, et al. LDL subclass phenotype and triglyceride metabolism in non insulin dependent Diabetes. *Arteriosclerosis Throm* 1992;12:1496
57. Stewart MW, Laker MF, Dyer RG, et al. Lipoprotein compositional abnormalities and insulin resistance in type 2 diabetic patients with mild hyperlipidemia. *Arteriosclerosis Throm* 1993; 13:1046-52.

58. Howard BV, Abbott WF, Beltz WF, et al. The effect of non insulin dependent diabetes on very low-density lipoprotein and low density lipoprotein metabolism in men. *Metabolism* 1987; 36:870-77.
59. Austin MA, King MC, Vranizan KM, et al. Atherogenic lipoprotein phenotype: A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 1990; 82:495
60. West KM, Ahuja MMS, Bennett PH, et al. The role of circulation glucose and triglyceride concentration and their interaction with other "risk factors" as determinants of arterial disease in nine diabetic population samples from the WHO multinational study. *Diabetes Care* 1983; 6:361
61. Goldschmid MG, Barrett-Connor E, Edelstein SL, et al. Dyslipidemia and ischemic heart disease mortality among men and women with Diabetes. *Circulation* 1994; 89:991-97.
62. Winocour PD. Platelet abnormalities in diabetes mellitus. *Diabetes* 1992;41(Suppl 2):26-31.
63. Tschoepe D, Rosen P, Schwippert B, et al. Platelets in Diabetes: The role of the hemostatic regulation in atherosclerosis. *Semin Thromb Hemost* 1993; 19:122-128.
64. Breddin H, Krzywanak H, et al. Platelet aggregation as a risk factor in Diabetes. *Horm Metab Res Suppl* 1985; 15:63-68.
65. Janero DR. Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnostic indices of lipid peroxidation and peroxiative tissue injury. *Free Radic Biol Med* 1990; 9:515-540.
66. Winocour PD. Platelet turnover in advanced Diabetes. *Eur J Clin Invest* 1994; 24 (suppl 1):34-37.
67. Stehouwer CDA, Nauta JJB, Zeldenrust GC, et al. Urinary albumin excretion, cardiovascular disease and endothelial dysfunction in noninsulin dependent Diabetes mellitus. *Lancet* 1992; 40:319-323.
68. Stehouwer CDA, Donker AJM. Urinary albumin excretion and cardiovascular disease in Diabetes mellitus: Is endothelial dysfunction the missing link? *J Nephrol* 1993; 6:72-92.
69. Conlan MG, Folsom AR, Finch A, et al. Associations of factor 7 and vWF factor with age, race, sex and risk factors for atherosclerosis: ARIC study. *Thromb Haemost* 1993; 70:380-85.

70. Ganda OP, Arkin CF. Hyperfibrinemia: An important risk factor vascular complications in Diabetes. *Diabetes care* 1992; 15:1245-50.
71. Kannel WB, Agustino RB, et al. Diabetes, fibrinogen and risk of cardiovascular disease: The Framingham experience. *Am Heart J* 1990; 120:672-676.
72. De Feo P, Gaisano GM, Haymond MW. Differential effects of insulin deficiency on albumin and fibrinogen synthesis in humans. *J Clin Invest* 1991; 88:833-40.
73. Garcia Frade LJ, Calle H, Alave I, et al. Diabetes mellitus as a hypercoagulable state: Its relationship with fibrin fragments and vascular damage. *Throm Res* 1987; 47:533-40.
74. Ceriolo A. Coagulation activation in Diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993; 36: 1119-25.
75. Richardson M, Hadcock SJ, Reske M, et al. Increased expression in vivo of VCAM-1 and E-selectin by the aortic endothelium of normolipemic and hyperlipemic diabetic rabbits. *Arterio Thromb* 1994;14: 760-69.
76. Keagon A, Walbank H, Cotter MA, et al. Chronic vitamin E treatment prevents defective endothelium dependent relaxation in diabetic rat aorta. *Diabetologia* 1995; 38:1475-78.
77. Ting HH, Timimi FK, Bolse KS, et al. Vitamin C improves endothelium dependent vasodilation in patients with NIDDM. *J Clin Invest* 1996;97:22-28.
78. Hunt JV, Dean RT, Wolff SP. Hydroxyl radical production and autooxidative glycosylation. *Biochem J* 1988; 256:205-12.
79. Hunt JV, Smith CC, Wolff SP. Autooxidative glycosylation and possible involvement of peroxides and free radicals in LDL modification by glucose. *Diabetes* 1990; 39:1420-24.
80. Mullarkey CJ, Edlstein D, et al. Free radical generation by early glycation products. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 173:932-39.
81. Bucala R, Tracey KJ, Cerami A. Advanced early glycation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium dependent vasodilation in experimental Diabetes. *J Clin Invest* 1991; 87:432-38.
82. Vehkavaara S, Seppala A, et al. In vivo endothelial dysfunction characterizes patients with impaired fasting glucose. *Diabetes care* 1999; 22: 2055-60.67
83. Nakamura Y, Horii Y, Nishino T, et al. Immunohistochemical localization of advanced glycation end products in coronary atheroma and cardiac tissue in Diabetes mellitus. *Am J Pathol* 1993; 143:1649-56.

84. Kilhovd BK, Berg TJ, Birkeland KL, et al. Serum levels of advanced glycation end products are increased in patients with type 2 diabetes and coronary heart disease. *Diabetes care* 1999; 22:1543-48.
85. Makita Z, Vlassara H, Cerami A, et al. Immunochemical detection of advanced glycosylation end products in vivo. *J Biol Chem* 1992;267:5133- 5138
86. King GL. The role of hyperglycaemia and hyperinsulinaemia in causing vascular dysfunction in diabetes. *Ann Med.*1996;28:427-432
87. Crook MA, Tutt P, Pickup JC. Elevated serum sialic acid concentration in NIDDM and its relationship to blood pressure and retinopathy. *Diabetes Care* 1993;16:57-60
88. Libby P, Ridker PM. Novel inflammatory markers of coronary risk. Theory versus practice. *Circulation* 1999 ;100:1148-1150
89. Young LH, Russell RR, Chyun D, Ramahi T. Heart failure in diabetic patients. In: Johnstone MT and Veves A, Editors, *Diabetes and Cardiovascular Disease*, Humana Press, Totowa, NJ 2001, 281-297.
90. American Diabetes Association. Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Diabetes Care* 2003;26:S28-S32
91. Staessen JA, Thijs L, Gasowski J, et al. Treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: further evidence from the systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Am J Cardiol* 1998; 82: 20R-22R.
92. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH. et al. Therapeutic benefits of ACE inhibitors and other antihypertensive drugs in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 888-892.
93. Jeppsson, J-O., Kobold, U., Ban, J., et al.: Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood. *Clin Chem Lab Med* 40: 78-89, 2002.
94. Higgins PJ, Garlick RI, Bunn HF. Glycosylated hemoglobin in human and animal red cells. Role of glucose permeability. *Diabetes* 1982;31:743-748.
95. Smith RJ, Koenig RJ, Binnerts A, Soeldner JS, Aoki TT. Regulation of HbA1c in human erythrocytes in vitro. *J Clin Invest* 1982;69:1164-1168.
96. Jovonovic L, Peterson CM. The clinical utility of glycosylated Hb. *Am J Med* 70:331-8, 1981.

97. Krolewski AS, Laffel LMB, Krolewski M, *et al.* Glycosylated hemoglobin and the risk of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 332:1251-1255.
98. Moss SE, Klein R, Klein BE, Meuer SM. The association of glycemia and cause-specific mortality in a diabetic population. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2473-2479.
99. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of longterm complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977-986.
100. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive bloodglucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853.
101. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:s4-41.
102. Singer DE, Nathan DM, Anderson KM, Wilson PW, Evans JC. Association of HbA1c with prevalent cardiovascular disease in the original cohort of Framingham Heart Study. *Diabetes* 1992;41(2):202-8.
103. Kuusisto J, Mykkanen L, Pyörälä K, Laakso M. NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. *Diabetes* 1994;43(8):960-7.
104. Selvin E, Coresh J, Golden SH, *et al.* Glycemic control and coronary heart disease risk in persons with and without diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med* 2005; 165:1910-1916.
105. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, *et al.* Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 2004; 141:413-420.
106. Süleyman Alici, H. Haluk Dülger. *Van Tıp Dergisi*, Cilt:8, Sayı: 3, Temmuz/2001.
107. Tietz textbook of clinical chemistry. Carl A.Burtis, Ph.D.Edward R.Ashwood,M.D.Third Edition.2003.790-796.
108. Harrison's principles of internal medicine. Braunwald, Fauci, Kasper, HauseR,Longo,Jameson,2019-2025,2003. 15th edition.,

109. Caro CG, Pedley TJ, Schroter RC, Seed WA: *The Mechanics of the Circulation*. New York, Oxford University Press, 1978, pp243-349.
110. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H: Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003;107:2864-2869.
111. Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, Mitchell GF, Taylor JO, and Hennekens CH. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA* 281:634–639; 1999.
112. Kostis J, Lawrence-Nelson J, Ranjan R, Wilson A, Kostis W, Lacy C. Association of increased pulse pressure with the development of heart failure in SHEP. Systolic Hypertension in the Elderly (SHEP) Cooperative Research Group. *Am J Hypertens* 14: 798–803; 2001.
113. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 99: 2434 –2439; 1999.
114. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Gil-Extremera B, Girerd X, Laks T, Lilov E, Moiseyev V, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 352:1347–1351; 1998.
115. Benetos A, Safar M, Rudnicki A, Smulyan H, Richard, J-L., Ducimetie`re P, and Guize L. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a french male population. *Hypertension* 30: 1410 –1415; 1997.
116. Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: *Circ Res* 90: 251–262; 2002.47
117. Vaccarino V, Berger A, Abramson J, Black H, Setaro J, Davey J, Krumholz H. Pulse pressure and risk of cardiovascular events in the systolic hypertension in the elderly program. *Am J Cardiol* 88: 980–986; 2001.
118. Benetos A, Laurent S, Hoeks AP, Boutouyrie PH, Safar ME. Arterial alterations with aging and high blood pressure. A noninvasive study of carotid and femoral arteries. *Arterioscler Thromb* 13: 90 –97; 1993.

119. Levy BI, Ambrosio G, Pries AR, Struijker-Boudier HAJ: Microcirculation in Hypertension. A new target for treatment? *Circulation* 2001;104:735-740.
120. Langille BL: Remodelling of developing and mature arteries: endothelium, smooth muscles and matrix. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;21:11-17.
121. West KM, Ahuja MMS, Bennett PH, et al. The role of circulation glucose and triglyceride concentration and their interaction with other "risk factors" as determinants of arterial disease in nine diabetic population samples from the WHO multinational study. *Diabetes Care* 1983;6:361-69.
122. Goldschmid MG, Barrett-Connor E, Edelstein SL, et al. Dyslipidemia and ischemic heart disease mortality among men and women with Diabetes. *Circulation* 1994; 89:991-97.
123. Breithaupt-Grogler K, Belz G. Epidemiology of the arterial stiffness. *Pathologie Biologie* 1999; 47:604-613.
124. Leithe ME, Hermiller JB, Magorien RD, et al. The effect of age on central and regional hemodynamics. *Gerontology* 1984; 30:240-6.
125. Stout RW. Aging and atherosclerosis. *Age* 1987; 16:65-72.
126. Learoyd BM, Taylor MG. Alterations with age in the visco-elastic properties of human arterial walls. *Circ Res* 1966; 18:278-92.
127. Lehmann ED, Gosling R, Sonksen P. Arterial wall compliance in diabetes. *Diabet Med* 1992; 9:114-119.
128. Gudbrandsson T, Julius S, Krause L, et al. Correlates of the estimated arterial compliance in the population of Tecumseh, Michigan. *Blood Pressure* 1992; 1: 27-34.
129. Rajkumar C, Kingwell BA, Cameron JD, Waddell T, et al. Hormonal therapy increases arterial compliance in postmenopausal women. *JACC* 1997 ; 30:350-56 .
130. London GM, Guerin A P, Pannier B, et al. Influence of sex on arterial hemodynamics and blood pressure. *Hypertension* 1995; 26:514-519.
131. Pitsavos C, Stefanadis C, Toutouzas P. Aortic structure and function in arterial hypertension. IN: Boudoulas H, Toutouzas PK, Wooley CF. *Functional abnormalities of the aorta*. pp.333-352, Futura Publishing Company, Armon, 1996.

132. Taguet A, Bonithan –Koop C, Simon A, et al. Relations of cardiovascular risk factors to aortic pulse wave velocity in asymptomatic middle-aged women. *Eur H Epidemiol* 1993;9:298-306.
133. Poppas A, Shroff SG, Korcarz CE, et al. Serial assessment of the cardiovascular system in normal pregnancy. *Diabet Med* 1992; 9:114 -119.
134. Benetos A, Gautier S, Ricard S, et al. Influence of angiotensin- converting enzyme and angiotensin 2 type 1 receptor gene polymorphisms on aortic stiffness in normotensive and hypertensive patients. *Circulation* 1996; 94:698-703.
135. Dart AM. Determinants of arterial stiffness in chinese migrants to Australia. *Atherosclerosis* 1995; 117:263-272.
136. Hamazaki T, Urakaze M, Sawazaki S, et al. Comparison of pulse wave velocity of the aorta between inhabitants of fishing and farming villages in Japan .*Atherosclerosis* 1988;73:157-160.
137. Kool MJ, Struijker B, Reneman RS, et al. Short and long term effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:1881-1886.
138. Stefanadis C, Tsiamis E, Ulachopoulos C, et al. Unfavorable effect of smoking on the elastic properties of the aorta. *Circulation* 1997; 95:31-38.
139. Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, et al. Effect of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation* 1993; 44:1456-1462.
134. O'Rourke M. Arterial stiffness, systolic blood pressure and logical treatment of arterial hypertension. *Hypertension* 1990; 15: 339-347.
140. Ting C, Yang M, Chen JW, et al. Arterial hemodynamics in human hypertension. *Hypertension* 1993; 22:839-846.
141. Safar ME, Girerd X, Laurent S. Structural changes of large conduit arteries in hypertension. *J Hypertens* 1996; 14:545-555.
142. Hasegawa M, Nao K, Kinoshita Y, et al. Increased pulse wave velocity and shortened pulse wave transmission time in hypertension and aging. *Cardiology* 1997; 88:147-151.
143. Asmar R, Benetos A, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic wave velocity measurement. *Hypertension* 1996; 26:485-90

144. Farar DJ, Bond MG, Riley WA, et al. Anatomic correlates of aortic pulse wave velocity and carotid artery elasticity during atherosclerosis progression and regression in monkeys. *Circulation* 1991; 83:1754-1763.
145. Lehmann ED, Watts GF, Langroudi B, et al. Aortic compliance in young patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Clin Sci* 1992; 83: 717-721
146. Avolio AP, Deng FQ, Wei-Qiang L, et al. Effect of aging on arterial distensibility in population with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in china. *Circulation* 1985; 71:202-210.
147. Tomochika Y, Okuda F, Tahaka N, et al. Improvement of atherosclerosis and stiffness of the thoracic descending aorta with cholesterol-lowering therapies in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler ThrombVasc Biol* 1996 ; 16:955-962.
148. Neutel JM, Smith DHG, Graettinger WF, et al. Dependence of arterial compliance on circulating neuroendocrine and metabolic factors in normal subjects. *Am J Cardiol* 1992; 69:1340-1344.
149. Stefanadis C, Wooley CF, Bush CA, et al. Aortic distensibility abnormalities in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987; 59: 1300-1304.
150. Cameron JD, Jennings GL, Dart AM. Systemic arterial compliance is decreased in newly-diagnosed patients with coronary heart disease : implications for prediction of risk. *J Cardiovasc Rok* 1996; 3: 495-500.
151. Lehmann ED, Hopkins KD, Jones RL, Rudd AG, Gosling RG. Aortic distensibility in patients with cerebrovascular disease. *Clin Sci* 1995; 89:247-253.
152. London GM, Marchais SJ, Safar ME, Genest AF, et al. Aortic and large artery compliance in end- stage renal failure . *Kidney Int* 1990; 37:137-142.
153. Blacher J, Guerrin A, Pannier B, et al. Arterial remodelling and its impact on mortality in uremic patients. Third International Workshop Structure and Function of Large Arteries, Versailles 1998, abstract.
154. Jeremy RW, Huang H, Mc Carron H, et al. Relation between age, arterial distensibility and aortic dilation in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 1994; 74 : 369-73.

155. Lehmann ED, Hopkins KD, Gosling LG, et al. Aortic compliance measurements using Doppler ultrasound: in vivo biochemical correlates. *Ultrasound Med Biol* 1993; 19:683-710.
156. Joannides R, Richard V, Haefeli WE, et al. Role of basal and stimulated release of nitric oxide in the regulation of radial artery caliber in humans. *Hypertension* 1995; 26:327-31.
157. Freedman DS, Grunchow HW, Bamrah HS, et al. Diabetes mellitus and arteriographically-documented coronary artery disease. *J Clin Epidemiol* 1988; 41:659-68.
158. Monnier VM, Wishwanath V, Frank KE, et al. Relation between complications of type 1 diabetes mellitus and collagen-linked fluorescence. *N Engl J Med* 1986; 314:403-8.
159. Salomaa V, Riley W, Kark JD, et al. Non insulin dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentrations are associated with arterial stiffness index. *Circulation* 1995; 91:1432-43.
160. Eren M, Gorgulu S, Uslu N, et al. Relation between aortic stiffness and left ventricular diastolic function in patients with hypertension, diabetes, or both. *Heart* 2004; 90:37-43.
161. Mancia et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25:1105-1187.
162. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002; 106: 3143-421.
163. Henry RM, Kostence PJ, Dekker JM, et al. Arterial stiffness increases with deteriorating glucose tolerance status. the Horn Study. *Circulation* 2003; 107:2089-95
164. Breithaupt-Grogler K, Bel G. Epidemiology of the arterial stiffness. *Pathologie Biologie*. 1999; 47:604-613.
165. Stamler J, Vaccaro O, et al. Diabetes, other risk factors and 12- year cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care* 1993; 16 :434-444.

166. Kawata R, Ymakido M, et al. Diabetes mellitus and its vascular complications in Japanese migrants on the Island Hawaii. *Diabetes Care* 1979; 2:161-170.
167. Waller BF, Pulombo PJ, Lie JT, et al. Status of the coronary arteries at necropsy in Diabetes mellitus after age 30 years: Analysis of 229 diabetic patients with and without evidence of coronary heart disease and comparison to 183 control subjects. *Am J Med* 1980; 69:498-506.
168. The Diabetes control and complications trial research group. The effect of intensive treatment of Diabetes on the development and progression of long term complications in insulin dependent Diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1993; 329:977-86.
169. Head J, Fuller JH. International variations in mortality among diabetic patients. *Diabetologia* 1990; 33:447-481.
170. American Diabetes Association. Consensus statement : Role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in Diabetes . *Diabetes Care* 1993; 16:72-78.
171. Yamasaki Y, Kawamori R, et al. Asymptomatic hyperglycemia is associated with increased intimal plus medial thickness of the carotid artery. *Diabetologia* 1995; 38:585-91.
172. Crub JD, Rodriguez BL, et al. Sudden death, impaired glucose tolerance and Diabetes in Japanese American Men. *Circulation* 1995; 91:2591-95.
173. Arnett DK, Evans GW, Riley WA. Arterial stiffness a new cardiovascular risk factor. *Am J Epidemiol* 1994; 140:669-82.
174. Toutouzas K, Stefanadis C, et al. Aortic pressure diameter relation in patients with noninsulin dependent Diabetes mellitus: new insights. *Diabetologia* 2000; 43:1070-75.
175. Eren M, Gorgulu S, Uslu N, et al. Relation between aortic stiffness and left ventricular diastolic function in patients with hypertension, diabetes, or both. *Heart* 2004; 90:37-43.
176. Nichols WW, O'Rourke MF. Vascular impedance. In: McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 4th ed. London, UK: Edward Arnold; 1998:54-97, 243-283, 347-395.
177. Blacher J, Asmar R, Djane S, et al. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 33:1111-7.

178. Christensen T, Neubauer B. Arterial wall stiffness in insulin dependent Diabetes mellitus: in vivo study. *Acta Radiol* 1987; 28:207-8.
179. Lehmann E, Gosling R, Sonksen P, et al. Arterial wall compliance in Diabetes. *Diabetic Med* 1992 ; 2:114-119
180. Wahlqvist M et al. Putative determinants of arterial wall compliance in NIDDM. *Diabetes care* 1988; 11:787-90.
181. Brownlee M, Cerami A, et al. Advanced glycosylation end products in tissue and biochemical basis of diabetic complications. *N Eng J Med* 1988; 318:1315-21.
182. Lacombe F, Dart A, Dewar E, Jennings G, Cameron J, et al. Arterial elastic properties in man: a comparison of echo-Doppler indices of aortic stiffness. *Eur Heart J* 1992; 13:1040-45.
183. Sobenin IA, Tertov VV, Korschinsky T, et al. Modified low-density lipoprotein from diabetic patients causes cholesterol accumulation in human intimal aortic cells. *Atherosclerosis* 1993; 100:41-54.
184. Fiengold KR, Grunfeld C, Pnag M, et al. LDL subclass phenotype and triglyceride metabolism in non insulin dependent Diabetes. *Arteriosclerosis Throm* 1992; 12:1496-1502.
185. Austin MA, King MC, Vranizan KM, et al. Atherogenic lipoprotein phenotype: A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 1990; 82:495-506.
186. Toutouzas K, Stefanadis C, et al. Aortic pressure diameter relation in patients with noninsulin dependent Diabetes mellitus: new insights. *Diabetologia* 2000; 43:1070-75.
187. JR Cockcroft, DJ Webb, IB Wilkinson. Arterial stiffness, hypertension and Diabetes mellitus. *J Human Hyper* 2004; 14:377-380.
188. MA Tedesco, F Natale, G Di Salvo, S Caputo, et al. Effects of coexisting hypertension and type 2 diabetes mellitus on arterial stiffness. *J Human Hyper* 2004; 18:469-73.
189. Athanase B, Bernard W, Joseph I, et al. Influence of age, risk factors and cardiovascular and renal disease on arterial stiffness: clinical applications. *Am J Hypertens* 2002; 15:1101-1108.

190. Topsakal R, Bayram F, Çalışkan M, et al. Glukoz tolerans bozukluğu olan hastalarda aortun elastik özelliklerinin konvansiyonel ve renkli doku dopler ekokardiyografiyle değerlendirilmesi. Turk Kardiyoloji Derneği Arşivi 2004; 32:16-22
191. MA Tedesco, F Natale, G Di Salvo, S Caputo, et al. Effects of coexisting hypertension and type 2 diabetes mellitus on arterial stiffness. J Human Hyper 2004; 18:469-73.
192. De Vegt F, Dekker JM, Ruhe HG, Bouter LM. Hyperglycemia is associated with all causeand cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. Diabetologia. 1999; 42:926-931.
193. Ford ES. The metabolic syndrome and C-reactive protein, fibrinogen, and leukocyte count: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Atherosclerosis 2003;168:351-8.
194. Pietri P, Vyssoulis G, Vlachopoulos C, Zervoudaki A, Gialernios T, Aznaouridis K, et al. Relationship between low-grade inflammation and arterial stiffness in patients with essential hypertension. J Hypertens 2006; 24:2231-8.
195. Mahmud A, Feely J. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension. Hypertension 2005;46:1118-22.
196. Saijo Y, Yoshioka E, Fukui T, Kawaharada M, Kishi R. Metabolic syndrome, C-reactive protein and increased arterial stiffness in Japanese subjects. Hypertens Res 2006;29:589-96.
197. Güray Y, Refiker M, Demirkan B, Güray U, Boyacı A, Korkmaz S Metabolik sendromlu hastalarda aort gerilimi ve esneyebilirliği. Turk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol 2010;38(1):14-19









