

**T.C.**  
**İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TİP 2 DİYABETES MELLİTUS HASTALARININ**  
**BİRİNCİ DERECE YAKINLARINDA OSTEOPROTEGERİN,**  
**OSTEOKALSİN, OSTEOPONTİN DÜZEYLERİ VE SPECKLE**  
**TRACKİNG EKOKARDİYOĞRAFI İLE SUBKLİNİK**  
**MİYOKARDİYAL DİSFONKSİYONUNUN**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Gökçe EĞLENOĞLU**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Barış Önder PAMUK**

**TEZ YARDIMCI DANIŞMANI**  
**Uzm. Dr. Yusuf ÜZÜM**

**İZMİR**  
**KASIM – 2022**

**T.C.**  
**İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TİP 2 DİYABETES MELLİTUS HASTALARININ**  
**BİRİNCİ DERECE YAKINLARINDA OSTEOPROTEGERİN,**  
**OSTEOKALSİN, OSTEOPONTİN DÜZEYLERİ VE SPECKLE**  
**TRACKİNG EKOKARDİYOĞRAFI İLE SUBKLİNİK**  
**MİYOKARDİYAL DİSFONKSİYONUNUN**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Gökçe EĞLENOĞLU**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Barış Önder PAMUK**

**TEZ YARDIMCI DANIŞMANI**  
**Uzm. Dr. Yusuf ÜZÜM**

**İZMİR**  
**KASIM – 2022**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisi ve deneyimleri ile yanımda olan kıymetli hocam Prof. Dr. Servet AKAR'a,

Klinik ve akademik tecrübelerini esirgemeyen, destekleri ile hep yanımda olan sevgili tez hocam Prof. Dr. Barış Önder PAMUK'a

Uzmanlık eğitim sürecimin yanı sıra, birlikte yaptığımız çalışmalarda bilimsel bir bakış açısı kazandırması ve tezimin her aşamasında yardımları sebebiyle değerli tez yardımcı danışmanın Uzm. Dr. Yusuf ÜZÜM'e

Asistanlık sürecinin iyi kötü her aşamasında yanımda olan, eğitim sürecinde emeği geçen, tüm bilgi, birikim ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocalarıma ve uzman abi ve ablalarıma,

Tez sürecinde örneklerin toplanması, muhafazası ve çalışılmasında çok büyük emekleri olan Uzm. Dr. Huriye ERBAK, Uzm. Dr. Mert ÜĞE ve tüm biyokimya asistan ekibine,

Çalışmamız katılımcılarına mesai saati dışı zamanlarından feragat ederek, titizlikle speckle tracking ekokardiyografi yapılmasını sağlayan Doç. Dr. Sadık Volkan EMREN ve destek ve yardımları için tüm kardiyoloji ekibine,

Tez sürecimde yardımları için Serap ŞEKER başta olmak üzere, birlikte çalıştığımız tüm hemşire arkadaşlarıma,

Tez sürecinde kan toplama toplama, hasta bulma, kan alma gibi destekleri bi yana her başım sıkıştığında yanıma olan Ümmügülsün Bingöl IŞIK başta olmak üzere tüm dahiliye servis hemşire ekibine,

Uzmanlık eğitimim boyunca birçok güzel anı paylaştığım başta eşkıdemlerim olmak üzere, uzmanlık eğitimini tamamlamış ve hala araştırma görevlisi olarak görev yapan tüm arkadaşlarıma,

Tez sürecinin her zorluğunu beraber göğüslediğim, başım ne zaman sıkışsa her daim yanımda olan, eşkıdemim olarak başladığımız asistanlık hayatını kardeşim olarak bitiren kıymetli dostum ve çalışma arkadaşım Dr. İsmet ÇULCUOĞLU'na,

Tez hasta toplama süreci boyunca defalarca ekoya gelen, kan veren, vaktini ayıran, tez yazım sürecinde teknik destek sağlayan, uzmanlık sürecim boyunca desteklerini esirgemeyen tüm kıymetli arkadaşlarıma,

Sevgileri ve destekleriyle hayatımın her alanında yanımda olan, attığım her adımda bana cesaret ve güç veren, bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan çok kıymetli babam Burhan EĞLENOĞLU ve çok kıymetli annem Emine Füsun EĞLENOĞLU'na, canım kardeşim Gökhan EĞLENOĞLU'na en içten sevgi saygı ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Gökçe EĞLENOĞLU

KASIM 2022

İZMİR



## KISALTMALAR

ABCC8: ATP-bindingcassette C8

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

APG : Açlık Plazma Glukozu

BAG: Bozulmuş Açlık Glikozu

BGT: Bozulmuş Glikoz Toleransı

BLK: Beta lenfosit-spesifik kinaz

BMI: Beden Kitle İndeksi

CEL: Carboxyl ester lipase (bile salt-dependentlipase)

DIDMOAD Sendromu: Diabetes İnsipidus, Diabetes Mellitus, Optik Atrofi Ve Sağırılık (Deafness) İle Seyreden Sendrom (Wolfram Sendromu)

DKA: Diyabetik Ketoasidoz

DM: Diyabetes Mellitus

DN: Diyabetik Nefropati

DNA: Deoksiribonükleik asit

DPN: Diyabetik Periferik Nöropati

DRP: Diyabetik Retinopati

GDM: Gestasyonel Diyabetes Mellitus

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

GLA:  $\gamma$ -karboksiglutamik asit

GLS: Global Longitudinal Strain

GLP-1: Glukagon Benzeri Peptid-1

HbA1c: Glikolize Hemoglobin

HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

HIV: İnsan İmmun Eksiklik Virusu

HNF-1a: Hepatosit nükleer faktör-1a

HNF-4a: Hepatosit nükleer faktör-4a

HNF-1b: Hepatosit nükleer faktör-1b  
ICAM-1: Hücreler Arası Adezyon Molekülü 1  
IL-1: İnterlökin-1  
IL-6: İnterlökin-6  
INS: İnsülin  
IPF-1: İnsülin promotör faktör-1  
IR: İnsülin direnci  
İ.K.Ç.Ü: İzmir Katip Çelebi Üniversitesi  
KAH: Koroner Arter Hastalığı  
KCNJ11: Potassiuminwardly-rectifyingchannel J11  
KLF11: Kruppellikefactor 11  
KVH: Kardiyovasküler Hastalık  
KY: Kalp Yetmezliği  
LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein  
LVEF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu  
MCP-1: Monosit Kemoatraktan Molekül  
MI: Miyokard İnfarktüsü  
MODY 1-11: Gençlerde Görülen Erişkin Tipi Diyabet Formları 1-11  
(MaturityOnsetDiabetes Of The Young 1-11)  
MSC: Mezenkimal Kök Hücre  
NeuroD1: Nörojenik diferansiyasyon 1  
OC: Osteokalsin  
OGTT: Oral Glikoz Tolerans Testi  
OPG: Osteoprotegerin  
OPN: Osteopontin  
PAH: Periferik Arter Hastalığı  
PAX4: Paired box4  
PG: Plazma Glukozu

PKOS: Polikistik Over Sendromu  
RAAS: Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi  
RANK: Nükleer Faktör Kappa B  
RANKL: Nükleer Faktör Kappa B Ligandı  
STE: Speckle-Tracking Ekokardiyografi  
T2DM: Tip 2 Diyabetes Mellitus  
TEMED: Türkiye Endokrin Metabolizma Derneği  
TNF: Tümör Nekrozis Faktör  
TURDEP-2: Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi-2  
UKPDS Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması  
VCAM-1: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü 1  
VDRA: D Vitamini Reseptör Aktivatörleri  
YRG: Yüksek Risk Grubu

## TABLO LİSTESİ

**Tablo 1:** Diyabetes mellitus tanı kriterleri

**Tablo 2:** T2DM için değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri

**Tablo-3:** Tip 2 diyabetes mellitusun komplikasyonları

**Tablo 4.** Çalışma grupları için kişilerin demografik özelliklerine göre dağılımı

**Tablo 5.** Çalışma grupları için kişilerin klinik özelliklerine göre dağılımları

**Tablo 6.** Çalışma grupları ile cinsiyet arasındaki ilişki ve çapraz tablo

**Tablo 7.** Çalışma gruplarına göre demografik özelliklerine ait ortalamalarının karşılaştırılması

**Tablo 8.** Çalışma gruplarına göre klinik özelliklerine ait ortalamalarının karşılaştırılması

**Tablo 9.** Cinsiyetlere göre kişilerin klinik özelliklerine ait ortalamalarının karşılaştırılması

**Tablo 10.** Kişilerin klinik özellikleri arasındaki ilişkiler

**Tablo 11.** Kişilerin demografik özellikleri ile klinik özellikleri arasındaki ilişkiler

**Tablo 12.** Deney grubunda bulunan kişilerin cinsiyetlere göre klinik özelliklerine ait ortalamalarının karşılaştırılması

**Tablo 13.** Deney grubunda bulunan kişilerin klinik özellikleri arasındaki ilişkiler

**Tablo 14.** Deney grubunda bulunan kişilerin demografik özellikleri ile klinik özellikleri arasındaki ilişkiler

**Tablo 15.** Deney grubunda bulunan kişilerin ailedeki diyabet öyküsüne göre klinik özelliklerine ait ortalamalarının karşılaştırılması

**Tablo 16.** Erkekler için çalışma gruplarına göre klinik özelliklerine ait ortalamalarının karşılaştırılması



## ÖZET

**Giriş ve amaç:** Diyabetes Mellitus (DM) dünyada görülme sıklığı giderek artan güçlü bir genetik yatkınlığa sahip önemli bir sağlık problemidir. Diyabete bağlı bir komplikasyon olarak koroner kalp hastalığı ve diğer aterosklerotik vasküler hastalıklar görülebilmektedir. İleriki yıllarda artan DM tanılı hastalarla birlikte koroner arter hastalığı görülme sıklığı ve buna bağlı ölüm oranının da oldukça artması beklenmektedir. Bu çalışmada T2DM hastalarının birinci derece yakınlarında speckle tracking ekokardiyografi ile miyokardiyal disfonksiyon gözden geçirilecek ve birinci derece yakınlarında T2DM olmayan sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılacaktır. Ayrıca daha önce diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisi gösterilen osteoprotegerin, osteokalsin ve osteopontin serum düzeylerinin T2DM hastalarının birinci derece sağlıklı yakınlarında, kontrol grubuna göre düzeyleri karşılaştırılacak ve olası sublinik miyokard disfonksiyonu ile ilişkisinin varlığı araştırılacaktır.

**Gereç ve yöntem:** İ.K.Ç.Ü Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Genel Dahiliye Polikliniğine başvuran, birinci derece yakınında T2DM tanısı olan ve olmayan, gerekli testlerin yapılmasına onay veren bireylerden ilk başvuru anında kan biyokimya testleri (açlık glukozu, hba1c, LDL ve diğer genel tetkikler) istendi. Türkiye Endokrin Metabolizma Derneği (TEMED) 2020 kılavuzuna göre diyabet tanısı bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı saptanmayan hastalar çalışmaya dahil edildi ve aynı randevuda boy ve kilo ölçümü yapılarak BMI hesaplandı ve bel çevresi ölçüldü. Bu bireylere sonraki randevuda kanda osteoprotegerin, osteokalsin ve osteopontin düzeyleri ölçümü yapıldı ve rutin hasta bakımını aksatmayacak şekilde mesai saatleri dışında speckle tracking ekokardiyografi taramaları tek bir kardiyoloji uzman hekimi tarafından yapıldı.

**Bulgular:** Çalışma kapsamında değerlendirmeye 80 kişi çalışma ve 80 kişi kontrol grubu olmak üzere toplam 160 katılımcı dahil edilmiştir. Katılımcıların %28,7'sini (46 kişi) erkek, %71,2'sini de (114 kişi) kadın bireyler oluşturmaktadır. Çalışmamızda ortalama yaşın 37,9 olduğu belirlenirken en düşük yaşın 24, en yüksek yaşın ise 64 olduğu belirlenmiştir. Çalışma gruplarına göre cinsiyet, yaş, boy, kilo, BMI ve bel çevresi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Çalışma gruplarına göre Osteokalsin, Sax-Bazal, Sax-Mid, Sax-Bazal/Mid/Apex ortalaması, A4C, A2C, A4C/A2C/A3C ölçüm ortalaması ve LDL ölçüm ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Anlamlı bulunan tüm klinik bulgularda kontrol grubunun ortalamalarının deney grubunun ortalamalarından yüksek olduğu tespit edilmiştir. Cinsiyetlere göre Osteopontin, Sax-Bazal, A4C, A3C ve A4C/A2C/A3C ortalaması değişkenlerinin ölçüm ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Osteoprotegerin ile LDL ölçümleri arasında 0,351 korelasyon katsayısı ile pozitif yönlü, orta düzeyli ( $p<0,05$ ), osteoprotegerin ile yaş arasında 0,160 korelasyon katsayısı ile pozitif yönlü, çok düşük düzeyli ( $p<0,05$ ), osteoprotegerin ile bel çevresi ölçümü arasında 0,159 korelasyon katsayısı ile pozitif yönlü, çok düşük düzeyli ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki elde edilmiştir ( $p<0,05$ ). Osteopontin ölçümü ile BMI arasında 0,256 korelasyon katsayısı ile pozitif yönlü, düşük düzeyli ( $p<0,05$ ), osteopontin ile bel çevresi ölçümü arasında 0,400 korelasyon katsayısı ile pozitif yönlü, orta düzeyli ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Çalışma grubunda cinsiyetlere göre klinik özelliklerin ortalamasının karşılaştırılmasında Osteopontin ve A4C/A2C/A3C ortalaması değişkenlerinin ölçüm ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Erkeklerin Osteopontin ölçüm ortalamasının kadınların Osteopontin ölçüm ortalamasından daha yüksek olduğu ve kadınların A4C/A2C/A3C ortalaması değişkeninin ortalamalarının erkeklerin ortalamalarından daha yüksek olduğu tespit

edilmiştir. Çalışma grubunda osteoprotegerin ile LDL ölçümleri arasında 0,497 korelasyon katsayısı ile pozitif yönlü, orta düzeyli ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Osteokalsin ile AKŞ ölçümleri arasında 0,268 korelasyon katsayısı ile negatif yönlü, düşük düzeyli ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Çalışma grubunda osteoprotegerin ile yaş arasında 0,223 korelasyon katsayısı ile pozitif yönlü, düşük düzeyli ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Osteopontin ile BMI arasında 0,325 korelasyon katsayısı ile pozitif yönlü, orta düzeyli ( $p<0,05$ ), Osteopontin ile bel çevresi ölçümü arasında 0,472 korelasyon katsayısı ile pozitif yönlü, orta düzeyli ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

**Sonuç:** Literatürde birinci derece akrabalarında T2DM tanılı sağlıklı bireyler ve kontrol grubu şeklinde dizayn edilen ve osteoprotegerin, osteokalsin, osteopontin ile STE bulguları arasında korelasyon analizi yapılmış birebir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda osteokalsin ailede diyabet öyküsü olan grupta daha düşük saptanmıştır. Osteokalsinin pankreatik hücrelerde beta hücre proliferasyonunu artırdığı, insülin sekresyonu ve dokularda insülin duyarlılığını artırdığı bilinmektedir. Oksidatif stresin pankreatik  $\beta$ -hücre apoptozu, diyabet ve kronik komplikasyonların gelişimi ile ilişkili olduğu düşünülürse, osteokalsinin pankreas  $\beta$ -hücre apoptozunu önleyici mekanizması diyabetin komplikasyonlarındaki rolünü vurgular niteliktedir. Çalışmamızda tamamen sağlıklı bireylerde prediyabet belirtileri dahi gelişmeden sadece ailede DM öyküsü ile osteokalsin seviyeleri düşük bulunmuştur. Bu bireylerin DM öyküsü olmayan gruba göre prediyabet ve diyabete ilerleme ve hatta diyabetin komplikasyonlarına yatkınlık açısından daha çok risk altında olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Osteokalsinin DM ve komplikasyonları açısından erken teşhiste kullanılan bir marker olabilir mi sorusunu gündeme getirmektedir. Bu hipotezin gelişebilmesi adına daha fazla sayıda olgu içeren randomize kontrollü prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Ailede

diyabet olan sağlıklı bireylerde longitudinal strain (A4C/A2C/A3C ortalaması) ve sirkumferensiyal (bazal-mid-apex ortalaması) strain ortalaması diyabet öyküsü olmayanlara göre daha düşük bulunmuş olup diyabet öyküsünün bireyde diyabet kliniği ortaya çıkmadan da kardiyak fonksiyonları etkileyebileceği düşünölmüştür. Çalışmamızın sonuçları ve literatür verileri göz önüne alındığında ailede diyabet öyküsü olanların hastalık gelişmeden de diyabet öyküsü olmayan gruba göre kardiyak açıdan daha fazla risk altında olabileceğini gündeme gelmiştir.



## ABSTRACT

**Purpose:** Diabetes Mellitus (DM) is an important health problem with a strong genetic predisposition, the prevalence of which is increasing in the world. Coronary heart disease and other atherosclerotic vascular diseases can be seen as a complication of diabetes. In the coming years, it is expected that the incidence of coronary artery disease and the associated mortality rate will increase considerably with the increasing number of patients with DM diagnosis. In this study, myocardial dysfunction by speckle tracking echocardiography in first-degree relatives of T2DM patients will be reviewed and compared with a healthy control group without T2DM in first-degree relatives. In addition, serum levels of osteoprotegerin, osteocalcin and osteopontin, which were previously shown to be associated with cardiovascular diseases in diabetic patients, will be compared in first-degree healthy relatives of T2DM patients compared to the control group, and the existence of a possible relationship with possible subclinical myocardial dysfunction will be investigated.

**Materials and Methods:** Blood biochemistry tests (fasting glucose, HbA1c, LDL and other general tests) were requested from individuals who applied to İ.K.Ç.Ü Atatürk Training and Research Hospital General Internal Medicine Polyclinic, whose first-degree relatives had type 2 diabetes or not, and who approved the necessary tests. The patients for whom diabetes mellitus, impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance have not been detected according to the Guideline 2020 of the Turkish Endocrine Metabolism Society (TEMDS), were included in the study, and these individual's height and weight were measured at the same appointment, their BMIs were calculated, and their waist circumferences were measured. Osteoprotegerin, osteocalcin and osteopontin levels were measured in the blood biochemistry of these individuals at their next appointments, and speckle tracking

echocardiography scans were performed by a single cardiology specialist out of working hours, so as not to disrupt routine patient care.

**Results:** Within the scope of the study, a total of 160 participants, 80 of whom were in the study group and 80 in the control group, were included in the evaluation. 28.7% (46 people) of the participants are men and 71.2% (114 people) are women. In our study, while the mean age was determined as 37.9, the lowest age was 24 and the highest age was 64. There were no statistically significant differences between the mean of gender, age, height, weight, BMI and waist circumference according to the study groups ( $p>0.05$ ). A statistically significant difference was found between the mean of Osteocalcin, Sax-Bazal, Sax-Mid, Sax-Basal/Mid/Apex, A4C, A2C, A4C/A2C/A3C measurement and LDL measurement averages according to the study groups ( $p<0.05$ ). ). It was determined that the mean of the control group was higher than the mean of the experimental group in all clinical findings that were found to be significant. Statistically significant differences were found between the measurement averages of Osteopontin, Sax-Basal, A4C, A3C and A4C/A2C/A3C mean variables according to genders ( $p<0.05$ ). Between osteoprotegerin and LDL measurements with a positive correlation coefficient of 0.351, moderate ( $p<0.05$ ), between osteoprotegerin and age with a positive correlation coefficient of 0.160, very low ( $p<0.05$ ), between osteoprotegerin and waist circumference measurement A positive, very low and statistically significant relationship was obtained with a correlation coefficient of 0.159 ( $p<0.05$ ). A positive, low-level ( $p<0.05$ ) correlation was found between osteopontin measurement and BMI with a correlation coefficient of 0.256, and a positive, moderate and statistically significant correlation with a 0.400 correlation coefficient between osteopontin and waist circumference measurement ( $p<0.05$ ). ). Statistically significant differences were found between the measurement averages of Osteopontin and A4C/A2C/A3C mean variables in the study group when comparing the mean of clinical features according to genders ( $p<0.05$ ). It was determined that the mean of osteopontin measurement of

men was higher than the mean of osteopontin measurement of women, and the mean of A4C/A2C/A3C of women was higher than the mean of men. In the study group, a positive, moderate and statistically significant correlation was found with a correlation coefficient of 0.497 between osteoprotegerin and LDL measurements ( $p<0.05$ ). A negative, low-level and statistically significant correlation was found between osteocalcin and FPG measurements with a correlation coefficient of 0.268 ( $p<0.05$ ). A positive, low-level and statistically significant correlation was found between osteoprotegerin and age with a correlation coefficient of 0.223 in the study group ( $p<0.05$ ). A positive, moderate and statistically significant correlation was found between Osteopontin and BMI with a correlation coefficient of 0.325 ( $p<0.05$ ), and a correlation coefficient of 0.472 between Osteopontin and waist circumference ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** In the literature, there is no one-to-one study designed as healthy individuals with T2DM diagnosis in first-degree relatives and a control group, in which correlation analysis between osteoprotegerin, osteocalcin, osteopontin and STE findings was performed.

In our study, osteocalcin was found to be lower in the group with a family history of diabetes. It is known that osteocalcin increases beta cell proliferation in pancreatic cells, increases insulin secretion and insulin sensitivity in tissues. Considering that oxidative stress is associated with pancreatic  $\beta$ -cell apoptosis, diabetes, and the development of chronic complications, osteocalcin's inhibitory mechanism of pancreatic  $\beta$ -cell apoptosis highlights its role in the complications of diabetes. In our study, only a family history of DM and osteocalcin levels were found to be low in completely healthy individuals without even developing prediabetes symptoms. It should be kept in mind that these individuals may be at higher risk for progression to prediabetes and diabetes and even susceptibility to complications of diabetes compared to the group without a history of DM. It raises the question of whether osteocalcin can be a marker used in the early diagnosis of DM and its complications. In order to develop this hypothesis, randomized controlled prospective

studies with more cases are needed. The mean of longitudinal strain (A4C/A2C/A3C mean) and circumferential (basal-mid-apex mean) strain was found to be lower in healthy individuals with family history of diabetes compared to those without a history of diabetes, and it was thought that the history of diabetes may affect cardiac functions even before the diabetes clinic occurs in the individual. Considering the results of our study and the literature data, it has come to the fore that those with a family history of diabetes may be at a higher risk of cardiac risk than the group without a history of diabetes, even before the disease develops.





## İçindekiler

|                                                       |     |
|-------------------------------------------------------|-----|
| KISALTMALAR .....                                     | iii |
| TABLO LİSTESİ.....                                    | vi  |
| ÖZET.....                                             | vii |
| ABSTRACT.....                                         | xi  |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ .....                                 | 17  |
| 2.GENEL BİLGİLER .....                                | 6   |
| 2.1.DİABETES MELLİTUS .....                           | 6   |
| 2.1.1 Tanımı ve Etiyolojik Sınıflaması.....           | 6   |
| 2.1.2 Tip 2 DiabetesMellitus .....                    | 9   |
| 2.1.3Epidemiyoloji .....                              | 10  |
| 2.1.4. Semptomları ve Tanı Kriterleri.....            | 10  |
| 2.1.5.T2DM Risk Faktörleri .....                      | 12  |
| 2.1.6. Tip 2 Diyabetes Mellitus Patofizyolojisi ..... | 14  |
| 2.1.7 Diyabetin Komplikasyonları.....                 | 15  |
| 2.2.DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI .....           | 17  |
| 2.2.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar .....            | 18  |
| 2.2.2. Makrovasküler Komplikasyonlar .....            | 21  |
| 2.3. VASKÜLER MARKERLAR.....                          | 24  |
| 2.3.1.Osteoprotegerin.....                            | 24  |
| 2.3.2.Osteokalsin .....                               | 25  |
| 2.3.3.Osteopontin.....                                | 27  |
| 2.4. SPECKLE-TRACKİNG EKOKARDİYOĞRAFI .....           | 28  |
| 3. YÖNTEM.....                                        | 30  |
| 3.1. Evren ve Örneklem.....                           | 30  |
| 3.2. Verilerin toplanması ve değerlendirilmesi .....  | 30  |

|                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------|----|
| 3.3. Çalışmaya Alınma Ve Çalışmadan Dışlanma Kriterleri ..... | 33 |
| 3.4. Lokal etik kurul onayı .....                             | 34 |
| 3.5.Verilerin İstatistiksel Analizi.....                      | 34 |
| 4. BULGULAR .....                                             | 35 |
| 5.TARTIŞMA .....                                              | 50 |
| 6.SONUÇ .....                                                 | 61 |
| 7.KAYNAKÇA.....                                               | 63 |



## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes Mellitus (DM) dünyada görülme sıklığı giderek artan önemli bir sağlık problemidir(1). Diyabete bağlı bir komplikasyon olarak koroner kalp hastalığı ve diğer aterosklerotik vasküler hastalıklar görülebilmektedir(2). İleriki yıllarda artan DM tanılı hastalarla birlikte koroner arter hastalığı görülme sıklığı ve buna bağlı ölüm oranının da oldukça artması beklenmektedir(3-5). Metabolik sendrom komponentlerinden olan insülin direnci, hipertansiyon, obezite, dislipidemi birlikteliği de ateroskleroza yatkınlığı artırmaktadır.(5-15).

Joslin Diyabet Merkezinde Tip 2 Diabetes Mellitus'un (T2DM) ebeveynlerden genetik geçişini araştıran bir çalışmada, diyabetik ebeveynleri olmayan kardeşlerde, bir diyabetik ebeveyn ve iki diyabetik ebeveyne sahip olanlara kıyasla T2DM gelişimi için kümülatif riskleri sırasıyla %14.0, % 29.2 ve % 41.9 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada da gösterildiği gibi T2DM güçlü bir genetik yatkınlığa sahiptir(16). Hem insülin direnci hem de metabolik sendrom kardiyovasküler olaylar ve T2DM gelişimi için risk faktörleridir ve kalıtsal özellik gösterdikleri düşünülmektedir.(17-19). T2DM'li bireylerin birinci derece akrabaları diyabet oluşumundan önce insülin direncinin metabolik özelliklerini gösterirler. T2DM'li bireylerin, diyabetik olmayan birinci derece akrabalarında; artmış obezite, insülin direnci (IR) ve metabolik sendromla ilişkili kardiyovasküler risk prevalansının arttığı gösterilmiştir (20, 21).

Osteoprotegerin (OPG), kemik metabolizması, endokrin sistem ve bağışıklık sistemi üzerinde pleiotropik etkilere sahip tümör nekrozis faktör (TNF) reseptör süper ailesinin bir üyesidir(22).

OPG / Nükleer Faktör Kappa B Ligandı (RANKL) / Nükleer Faktör Kappa B (RANK) sistemi, patolojik anjiyogenez ve inflamasyonda aktif bir rol oynar. Osteogenez sırasında endotelial hücreler ve osteoblastlar arasında etkileşim olduğu böylece anjiyogenez ve osteogenez arasında bir bağlantı kurulduğu gösterilmiştir. Veriler,

artmış OPG / RANKL oranının, metabolik bozukluklarda inflamatuvar belirteç seviyeleri ile ilişkili olarak endotel disfonksiyonunun ilerlemesinde olası bir belirteç olarak desteklemektedir(23). Son zamanlarda, OPG / RANKL / RANK ekseninin matriks degradasyonu ve inflamasyonun artırılması gibi farklı mekanizmalar yoluyla kalp yetmezliği (KY) patogenezindeki rolü ortaya çıkmıştır(24).

OPG serum seviyesi, OPG/RANK/RANKL ekseninin genel aktivitesinin stabil ve güvenilir bir göstergesi olarak kabul edilir, vasküler riskin belirlenmesi ve prognoz tahmini açısından bir biyolojik belirteç olarak kullanılabileceği öngörülmektedir(25, 26).

OPG, inflamatuvar uyaranlara yanıt olarak vasküler endotel hücrelerinden sürekli olarak salgınır, OPG salgınının vasküler hasar, inflamasyon ve aterosklerozda düzenleyici bir rol oynadığını düşündürmektedir. OPG salgınının artması, artan kardiyovasküler risk ile ilişkilidir ve vasküler hasardan kaynaklanan artan OPG düzeylerinin koruyucu bir mekanizmaya karşılık geldiği öne sürülmektedir. Dolaşımdaki OPG seviyeleri, akut veya kronik kardiyometabolik hastalığı olan hastalarda kardiyovasküler hastalığın bağımsız biyobelirteçleri olarak kullanılabilir. Hayvan çalışmalarının çoğu vaskülatürde OPG için koruyucu bir rolü desteklese de , hastalardaki gözlemsel çalışmalar paradoksal olarak serum OPG seviyeleri ile klinik kardiyovasküler hastalık arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir(27, 28).

Miyokard enfarktüsünün akut fazındaki yüksek plazma OPG konsantrasyonu, ters sol ventrikül yeniden şekillenmesinin ve enfarktüs sonrası kalp yetmezliği gelişiminin prognostik göstergelerindendir. Miyokardiyal enfarktüsün akut fazında osteoprotegerin plazma konsantrasyonu yüksek olan bir grup hastada, kemik iliğinden alınan ve periferik kanda dolaşan mezenkimal kök hücre (MSC) sayısının daha az olduğu tespit edilmiştir. Bu durum osteoprotegerinin sadece kardiyovasküler hastalıklarda prognostik bir işaret olmasının yanı sıra

kardiyovasküler hastalıklarda potansiyel bir terapötik hedef olarak kullanılması olanağını sunacaktır(29).

Yüksek plazma OPG düzeyleri diyabet mellitus (DM), miyokardiyal iskemi, akut miyokard enfarktüsü ve mikrovasküler komplikasyonlar ile ilişkilendirilmiştir. Plazma OPG düzeylerinin, T2DM tanılı hastalarda kardiyovasküler hastalık (KVH) için geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak tüm nedenlere bağlı mortalitenin güçlü bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (30).

Kemik turnover belirteçlerinin aterosklerotik hastalıklarda rol oynadığı gösterilmiştir. Osteokalsin, ağırlıklı olarak osteoblastlar tarafından eksprese edilen kemik matriks proteinidir(31). Bu proteinin glikoz ve yağ metabolizmasının düzenlenmesinde ve kemik metabolizmasını enerji homeostazına bağlayan önemli bir rol oynadığını ileri sürüldü. Hayvan çalışmaları, osteokalsin eksikliği olan farelerin glikoz intoleransı, artmış yağ kütlesi ve insülin direnci sergilediğini, rekombinant osteokalsin uygulamasının insülin sekresyonunu artırdığını, kan glisemisini azalttığını ve obezite gelişimini azalttığını gösterdi(32, 33). Bunun ardından birkaç klinik araştırma, serum osteokalsinin adipozite, glikoz toleransı, insülin sekresyonu ve insülin direnci parametreleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir(34-36).

T2DM tanılı hastalarda serum osteokalsin düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğunu ve glisemik kontrolün iyileştirilmesinin ardından normale döndüğünü gösteren klinik gözlemler mevcuttur(32, 37).

Serum osteokalsin, T2DM tanılı hastalarda glikoz, adiponektin seviyeleri, yağ kütlesi ve ateroskleroz parametreleri ile ilişkili olup osteokalsinin sadece kemik metabolizması için değil aynı zamanda glikoz ve yağ metabolizması içinde önemli olduğunu düşündürmektedir(35).

Metabolik sendrom ve koroner arter hastalığı olan kişilerde serum osteokalsin düzeylerinin düştüğünü ortaya koyan klinik kanıtlar sağlanmıştır. Normal glikoz toleranslı deneklerde serum osteokalsin

seviyelerinin koroner aterosklerozun ciddiyeti ile ilişkili olduğu gösterilmiş. Osteokalsin metabolik sendrom ve ateroskleroz ile ilişkisi, kemiğin enerji metabolizması üzerindeki karşılıklı düzenlenmesini destekler ve osteokalsin metabolik ve kardiyovasküler bozuklukların tedavisi için yeni bir terapötik hedef olabileceğini düşündürür(38, 39).

Osteopontin (OPN), hücreler ve mineraller arasında bir köprü görevi gören fosforilesiyalik asit bakımından zengin kemik matriks proteinidir(40). OPN, kronik enflamatuar ve otoimmün hastalıklarda yüksek oranda eksprese edilir. Spesifik olarak enflamatuar hücrelerin içinde ve çevresinde lokalizedir. OPN adheziv bir moleküldür ve monosit-makrofajların toplanmasına yardımcı olduğu ve makrofajlarda, dendritik hücrelerde ve T hücrelerinde sitokin üretimini düzenlediği düşünülmektedir(41). OPN tarafından immün hücre yanıtının modülasyonu, çeşitli enflamatuar hastalıklarla ilişkilendirilmiştir ve adipoz doku inflamasyonu ve insülin direncinin gelişmesinde önemli bir rol oynayabilir(42).

OPN, insan aortik aterosklerotik plakların makrofaj ve köpük hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilir (43). Plazmadaki artmış OPN, bilinen koroner arter hastalığı olan T2DM hastalarında, koroner kalsifikasyonun bağımsız bir öngörücüsü olarak düşünülebilir(44). OPN'in, T2DM tanılı hastalarda diyabetik retinopati(45) ve nefropati(46) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Serum OPN, tip 1 diyabeti olan erişkinlerde ilk kez kardiyovasküler bir olay geçirilmesi ve tüm nedenlere bağlı mortalitenin göstergesi diyabetik nefropatinin güçlü bir öngörücüsüdür. OPN değerlerinin T2DM tanılı hastalarda da diyabetik nefropati ve koroner arter hastalığı (KAH) ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (47, 48). OPN geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler olaylarda kötü prognoz göstergesidir(49).

Sol ventrikül disfonksiyonu konvansiyonel testlerin yanında iki boyutlu speckle-tracking strain ekokardiyografi ile de değerlendirilmektedir. Speckle-tracking strain ekokardiyografi subklinik

ventrikül disfonksiyonunun tespitinde doğruluk ve hassasiyeti oldukça yüksek bir yöntemdir. İki boyutlu görüntülerde lokal ve global sol ventrikül fonksiyonunu nicel olarak değerlendirebilmektedir(50, 51). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda T2DM hastalarında speckle-tracking strain ekokardiyografi ile subklinik sol ventrikül disfonksiyonu gözlenmiştir(52). T2DM hastalarının birinci derece akrabalarında diyabetik ve disglisemik olmasalar bile kardiyovasküler risk belirteçleri artmış, erken ateroskleroz göstergeleri olan artmış karotis intima media kalınlığı, aortikstiffness'da bozulma gösterilmiştir(53-57).

T2DM hastalarının birinci derece yakınlarında subklinik miyokardiyal disfonksiyon açısından farklılık olup olmadığını araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada T2DM hastalarının birinci derece yakınlarında speckle-tracking ekokardiyografi ile miyokardiyal disfonksiyon gözden geçirilecek ve birinci derece yakınlarında T2DM olmayan sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılacaktır. Ayrıca daha önce diyabetik ve prediyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisi gösterilen osteoprotegerin, osteokalsin ve osteopontin serum düzeyleri T2DM hastalarının sağlıklı birinci derece yakınlarında, kontrol grubuna göre karşılaştırılacak ve olası subklinik miyokard disfonksiyonu ile ilişkisi araştırılacaktır

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.DİABETES MELLİTUS

#### 2.1.1 Tanımı ve Etiyolojik Sınıflaması

DM, hiperglisemi ile seyreden, dünyada sıklığı giderek artan kronik bir hastalıktır. İnsülinin sekresyonunun bozulması, periferik dokularda insüline direnç yada her ikisine bağlı ortaya çıkabilir. Kronik hiperglisemi, çeşitli organ sistemlerinde hasara neden olarak mikrovasküler (retinopati, nefropati ve nöropati) ve makrovasküler komplikasyonlara yol açabilir(58). Hiperglisemi, tüm diyabet türlerinin ortak özelliğidir, ancak diyabet türleri için etiyo-patojenik mekanizmalar, klinik seyir farklılık göstermektedir. Bu sebeple farklı sınıflandırma sistemleri ortaya çıkmıştır(59).

**1-Tip 1 diyabet** (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan  $\beta$ -hücre yıkımı vardır.)

**2-Tip 2 diyabetes Mellitus** (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir.)

**3-Gestasyonel diabetes mellitus** (GDM: Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet formudur.)

#### 4-Diğer spesifik diyabet tipleri

##### 4.1 B-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)

- 20. Kromozom, HNF-4a (MODY1)
- 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)
- 12. Kromozom, HNF-1a (MODY3)
- 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)
- 17. Kromozom, HNF-1b (MODY5)
- 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6)
- 2. Kromozom, KLF11 (MODY7)
- 9. Kromozom, CEL (MODY8)
- 7. Kromozom, PAX4 (MODY9)
- 11. Kromozom, INS (MODY10)
- 8. Kromozom, BLK (MODY11)



- Mitokondriyal DNA
- 11. Kromozom, Neonatal DM (INS, Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu)
- 11. Kromozom, KJN11 (MODY13)
- 3. Kromozom, APLL1 (MODY14)
- Diğerleri

#### **4.2 İnsülinin etkisindeki genetik defektler**

- Leprechaunism
- Lipoatrofik diyabet
- Rabson-Mendenhall sendromu
- Tip A insülin direnci
- Diğerleri

#### **4.3 Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları**

- Fibrokalkulöz pankreatopati
- Hemokromatoz
- Kistik fibroz
- Neoplazi
- Pankreatit
- Travma/pankreatektomi
- Diğerleri

#### **4.4 Endokrinopatiler**

- Akromegali
- Aldosteronoma
- Cushing sendromu
- Feokromositoma
- Glukagonoma
- Hipertiroidi
- Somatostatinoma
- Diğerleri

#### **4.5 İlaç veya kimyasal ajanlar**

- Atipik anti-psikotikler
- Anti-viral ilaçlar
- $\beta$ -adrenerjik agonistler
- Diazoksid
- Fenitoin
- Glukokortikoidler
- İnterferon
- Nikotinik asit
- Pentamidin
- Proteaz inhibitörleri
- Tiyazid grubu diüretikler
- Tiroid hormonu
- Vacor
- Statinler
- Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar)

#### **4.6 İmmun aracılıklı nadir diyabet formları**

- Anti insülin-reseptör antikorları
- Stiff-man sendromu
- Diğerleri

#### **4.7 Diyabetle ilişkili genetik sendromlar**

- Alström sendromu
- Down sendromu
- Friedreich tipi ataksi
- Huntington korea
- Klinefelter sendromu
- Laurence-Moon-Biedl sendromu
- Miyotonik distrofi
- Porfiria
- Prader-Willi sendromu
- Turner sendromu
- Wolfram (DIDMOAD) sendromu
- Diğerleri

#### 4.8 İnfeksiyonlar

- Konjenital rubella
- Sitomegalovirus
- Koksaki B
- Diğerleri (adenovirus, kabakulak)

(HNF-1a: Hepatosit nükleer faktör-1a, MODY1-11: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1-11 (maturityonsetdiabetes of theyoung 1-11), HNF-4a: Hepatosit nükleer faktör-4a, HNF-1a: Hepatosit nükleer faktör-1a, IPF-1: İnsülin promotör faktör-1, HNF-1b: Hepatosit nükleer faktör-1b, NeuroD1: Nörojenik diferansiyasyon 1, BLK: Beta lenfosit-spesifik kinaz, DNA: Deoksiribonükleik asit, HIV: İnsan immun eksiklik virusu, DIDMOAD sendromu: Diabetesinsipidus, diabetesmellitus, optik atrofi ve sağırılık (deafness) ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu), KLF11: Kruppelikefactor 11, CEL: Carboxyl ester lipase (bile salt-dependentlipase), PAX4: Paired box4, ABCC8: ATP-bindingcassette C8, KCNJ11: Potassiuminwardly-rectifyingchannel J11, INS: İnsülin.) (60)

##### 2.1.2 Tip 2 DiabetesMellitus

T2DM pankreas beta hücreleri tarafından insülin salgılanmasının azalması ve/veya kas, yağ ve karaciğer gibi organlarda insülinin etkilerine direnç gelişmesi ile karakterize bir hastalıktır. Tüm diyabet formları arasında en sık gözlemlenen T2DM, diyabet formlarının %90'ından fazlasını oluşturmaktadır(61). T2DM özellikle birinci derece akrabalarda güçlü bir genetik yatkınlık veya aile öyküsü ile ilişkilidir. Bununla birlikte çeşitli çevresel faktörlerden de etkilenir. (yaş, obezite, sedanter yaşam vb) (62). T2DM'da hipergliseminin yavaş seyri, hastalığının erken dönemlerinde diyabetin tipik semptomlarını yaratacak kadar yüksek kan şekeri seviyeleri olmadığından T2DM tanısı gecikir ve bu durum hastaların tanı almadan bile mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon görülme oranını artırmaktadır (62).

### **2.1.3Epidemiyoloji**

Diabetes mellitus bireylere, sağlık sistemlerine ve topluma ciddi yuku olan onemli bir halk sağligi onceligidir(63). Son yuzyilda gorulme sikligindaki artiş ile bir salgın haline geldi ve şuanda dunya capında onde gelen olum nedenlerinden biri(64).

Dunya genelinde T2DM 2021 yılında 537 milyon insanı etkilerken bu sayının 2030 yılında 643 milyonu bulması bekleniyor. Diyabete bağli olumler ise 2021 yılında 6.7 milyona ulasmiş durumda(65).

Ulkemizde de durum dunya verileri ile benzerlik gostermekte, diyabetli hasta sayısı her gezen gun artmaktadır. Turkiye Diyabet Epidemiyolojisi (TURDEP-2) calişmasına gore 12 yılda(1998-2010) ulkemizde diyabet gorulme oranı %90 oranında artarak %7.2'den %13.7'ye yükselmiştir(66) Dunya Sağlık Orgutu Turkiye'de 2000 yılında yaklaşık 3 milyon olan diyabetli sayısının 2030 yılında 6,5 milyona ulasacağını ongormuş, ancak 2030 için tahmin edilen bu değer 2014 yılında aşılarak diyabetli sayısı 7 milyonun uştune çıkmıştır(67).

Akın ve ark. larının DM tanılı hastalarda diyabete eşlik eden komorbidite sikligını incelediği calişmasında ulkemizdeki hastaların %98.5' ine eşlik eden en az bir komorbidite olduğu, bunun %84.9 hipertansiyon, %65.6 hiperlipidemi, %54.4 obezite, %36.6 diyabetik nefropati, %22.8 koroner arter hastalığı, %18.5 diyabetik retinopati, %4.8 oranında inme olduğu saptanmıştır. Dunya genelindeki calişmalarda bakıldığında ulkemizdeki komorbidite oranı daha yuksek bulunmuştur(68).

### **2.1.4. Semptomları ve Tanı Kriterleri**

T2DM, kronik hiperglisemi ile seyreden metabolik bir hastalıktır. T2DM'da semptomlar kronik hiperglisemiye bağlıdır. Hastalar poliuri, polidipsi, bazen polifaji ile birlikte kilo kaybı ve bulanık gorme ile başvurabilir. Buyume bozukluğu ve bazı enfeksiyonlara duyarlılık da kronik hiperglisemiye eşlik edebilir(69).

DM tanısı için ačlık plazma glukozu (APG), 75 gr oral glikoz tolerans testi (OGTT) sonrasında bakılan 2. saat plazma glukozu ve glikolize

hemoglobin (HbA1c) kullanılmakta olup aynı testler prediyabetik hastaların tespiti için de kullanılır. DM tanı kriterleri Tablo-1’de belirtilmiştir.

Hiperglisemik acil ya da belirgin hiperglisemi semptomlarının eşlik ettiği anda ölçülen plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dl’nin üzerinde olduğu durumlar hariç, tanı için tercihen aynı tür ikinci bir test ile doğrulama gerekmektedir. Aynı testin tekrarlanması ile bakılan değerin de üst sınırın üzerinde olması diyabet tanısı koydurur. Ancak başlangıçta iki farklı test yapılmış ve bu testlerin sonuçları birbirleri ile uyumsuz ise sonucu normal sınır değerin üstünde çıkan test tekrarlanmalı ve sonuç yine normalin üzerinde ise diyabet tanısı konulmalıdır.

**Tablo 1:** Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri (70)

|                                                                                                                                                                                                            | Aşıkâr<br>DM                                    | İzole<br>BAG     | İzole<br>BGT     | BAG+BGT          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|
| APG (>8 st<br>açlık)                                                                                                                                                                                       | $\geq 126$ mg<br>/dl                            | 100-125<br>mg/dl | <100<br>mg/dl    | 100-125<br>mg/dl |
| OGTT 2.st<br>PG (75 gr<br>glukoz)                                                                                                                                                                          | $\geq 200$<br>mg/dl                             | <140<br>mg/dl    | 140-199<br>mg/dl | 140-199<br>mg/dl |
| Rastgele<br>PG                                                                                                                                                                                             | $\geq 200$ mg<br>/dl<br>+diyabet<br>semptomları |                  |                  |                  |
| HbA1c                                                                                                                                                                                                      | $\geq 6,5$<br>( $\geq 48$<br>mmol/mol)          |                  |                  |                  |
| Aşıkâr Dm tanısı için 4 Kriterden biri yeterli iken İzole BAG, İzole BGT, BAG+BGT için her iki kriterin bulunması şarttır. BAG: Bozulmuş açlık glikozu, BGT: Bozulmuş glikoz toleransı, PG: Plazma glukozu |                                                 |                  |                  |                  |

### 2.1.5.T2DM Risk Faktörleri

T2DM gelişimine katkıda bulunan genetik ve çevresel risk faktörleri mevcuttur. Ailede diyabet öyküsü, yaş, obezite ve fiziksel inaktivite, kötü beslenme bu risk faktörlerindendir. Gestasyonel diyabet öyküsü olan kadınlar ve çocukları, ilerleyen dönemde T2DM açısından daha fazla risk taşırlar. İnsülin direnci, T2DM geliştirme riskini artırırken T2DM'li kişilerle hiperinsülinemi, aterojenik dislipidemi, glukoz intoleransı, hipertansiyon, protrombik durum, hiperürisemi ve polikistik over sendromu gibi benzer risk faktörlerinin çoğunu paylaşır. T2DM için değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri Tablo 2'de gösterilmiştir. T2DM gelişimi için risk faktörlerinin bilinmesi, yüksek riskli bireylerde hem mikrovasküler hem de makrovasküler komplikasyonları azaltmak için gereken önlemlerin alınması açısından önemlidir(71).

BAG ve/veya BGT olan bireyler, diyabetin gelecekteki gelişimi için nispeten yüksek riske işaret eden prediyabetli bireyler olarak adlandırılır. BAG ve BGT, daha çok diyabet ve kardiyovasküler hastalık için risk faktörleri olarak görülmelidir. Prediyabet prevalansının artışı erken dönem nefropati, kronik böbrek hastalığı, küçük nöropati, diyabetik retinopati ve makrovasküler hastalık riskini artırmakta. Prediyabetik bireyler için yaşam tarzı değişikliği diyabete ilerlememesinin temel taşıdır(72).

Ülkemizde diyabet açısından tarama önerileri:

1-Vücut ağırlığı ne olursa olsun, 35 yaşından itibaren 3 yılda bir, tercihen APG ile diyabet taraması yapılmalıdır

2-Beden Kitle İndeksi (BMI)  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> olan asemptomatik kişilerin, aşağıdaki risk faktörlerinden en az birine sahip olmaları halinde, daha genç yaşlardan itibaren ve daha sık (örneğin yılda bir kez) diyabet yönünden araştırılmaları gerekir.

\* Birinci ve ikinci derece yakınlarında diyabet bulunan kişiler

\*Diyabet prevalansı yüksek etnik gruplara mensup kişiler

\*Makrozomik (doğum tartısı 4 kg veya üzerinde olan) bebek doğuran veya daha önce GDM tanısı almış kadınlar

\*Hipertansif bireyler (Kan basıncı  $\geq 140/90$  mmHg)

\*Dislipidemikler (HDL-kolesterol  $< 35$  mg/dl veya trigliserid  $> 250$  mg/dl)

\*Polikistik over sendromu (PKOS) olan kadınlar

\*İnsülin direnci ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları (akantozis nigrikans) bulunan kişiler

\*Koroner, periferik veya serebral vasküler hastalığı bulunanlar

\*Düşük doğum tartılı doğan kişiler

\*Sedanter yaşam süren veya fizik aktivitesi düşük olan kişiler

\*Doymuş yağlardan zengin ve posa miktarı düşük beslenme alışkanlıkları olanlar

\*Şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişiler

\*Solid organ (özellikle renal) transplantasyonu yapılmış hastalar

\*Uzun süreli kortikosteroid ya da antiretroviral ilaç kullanan hastalar

3-Daha önce prediyabet (BAG, BGT veya yüksek risk grubu(YRG)) saptanan bireylerde yılda bir kez diyabet taraması yapılmalıdır.

4-Gestasyonel DiabetesMellitus (GDM) tanısı almış kadınlarda doğum sonrası değerlendirmede diyabet saptanmasa da üç yılda bir diyabet taraması yapılmalıdır(60).

| <b>Tablo 2:T2DM için değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Değiştirilebilir risk faktörleri                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Değiştirilemeyen risk faktörleri                                                                                                                                                                     |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>*Aşırı kilo veya obezite</li> <li>*Düşük Fiziksel aktivite</li> <li>*Diyet faktörleri</li> <li>*Sigara kullanımı</li> <li>*Önceden tanımlanmış glukoz toleransı (BAG ve/veya BGT)</li> <li>*Anormal lipid düzeyleri (yüksek trigliseritler, düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol seviyeleri)</li> <li>*Hipertansiyon</li> <li>*Enflamasyon</li> <li>*İntrauterin yaşam</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>*Yaş</li> <li>*Cinsiyet</li> <li>*Etnik köken</li> <li>*Ailede T2DM öyküsü</li> <li>*Gestasyonel diyabet öyküsü</li> <li>*Polikistik over sendromu</li> </ul> |

#### **2.1.6. Tip 2 Diyabetes Mellitus Patofizyolojisi**

Tip 2 diabetes mellitus patofizyolojisinde birçok faktör rol oynamaktadır. İnsülin direnci ve rölatif insülin eksikliği ana patofizyolojik bozukluklar olmasına karşılık bunların dışında; bozuk insülin üretimi ve pankreas adacık hücrelerindeki amiloid polipeptidin rolü önemlidir. Yine karaciğerden artmış glukoz üretimi, yağ hücresinde lipolizin hızlanması, inkretin hormon eksikliği ve direnci, hiperglukagonemi, glukozun renal tubular reabsorpsiyonunda artış, santral sinir sisteminin metabolik disregülasyonu ve bağırsak mikrobiyotasının T2DM gelişiminde insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonunu destekleyerek patofizyolojide etken oldukları çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir(73).

T2DM, karbonhidrat ve yağ metabolizmasındaki anormallikler ile karakterize heterojen bir sendromdur. T2DM patofizyolojisi etkileşim mekanizmaları tam bilinmemekle birlikte beta hücre fonksiyonunu ve doku (kas, karaciğer, yağ dokusu, pankreas) insülin duyarlılığını



etkileyen hem genetik hem de çevresel faktörler barındırır. T2DM'li bireylerin genelinde, merkezi viseral yağlanma ile obezite saptanması nedeniyle yağ dokusunun T2DM'nin patogenezinde önemli bir rol oynadığı düşünülmüş.(74). Yağ dokusunda oluşan insülin direnci, bozulmuş insülin aracılı glukoz transportu, azalmış lipid geri alınımı, lipoliz ve inflamasyonu baskılayamamaya bağlı serbest yağ asitleri ve sitokinlerde artış ile sonuçlanır. Bu koşullar altında,  $\beta$ -hücreleri, genetik duyarlılıklarındaki farklılıklar nedeniyle, inflamasyon, inflamatuvar stres, metabolik/oksidatif stres, amiloid stres gibi toksik baskılara maruz kalır ve sonuçta pankreas adacık hücre kaybı ortaya çıkabilir. Artmış serbest yağ asitleri ve hiperglisemi katlanmamış apoptotik proteinlerinin oluşmasına sebep olur ve bu yanıt, endoplazmik retikulum stresini indükleyerek  $\beta$  hücre işlev bozukluğuna ve insülin sekreyonunda azalmaya yol açar.

Yüksek kalorili beslenme fazla miktarda karbonhidrat ve yağ içerir. Bu durum reaktif oksijen oluşumuna ve inflamasyona neden olur, bu da oksidatif stresin öncüsüdür. Oksidatif stres diyabet komplikasyonlarının patogenezinin aktive eder. Reaktif oksijen iskemiye yanıt olarak kusurlu anjiogeneze neden olur. Dolaşımda bulunan serbest yağ asitleri mitokondrial disfonksiyona yol açar.

Sedanter yaşam, obezite ve T2DM'a zemin hazırlar ve kronik düşük dereceli sistemik inflamasyon belirteçlerinin artışına sebep olur. Bu durumda, proinflamatuvar moleküller (TNF, interlökin-1(IL-1), interlökin-6 (IL-6) vb) kan dolaşımına salınır ve spesifik dokularda inflamatuvar süreci indükler. IL-1 pankreastaki  $\beta$ -hücrelerine otoimmün yanıtta,  $\beta$ -hücre fonksiyonunun inhibisyonunda rol oynar.(75).

### **2.1.7 Diyabetin Komplikasyonları**

T2DM dünya çapında hızla artmaktadır, ancak bu hastaların çoğu hastalığın varlığından haberdar değildir, bu da diyabetik komplikasyonların yükünü artırabilecek bir gerçektir(76).

Diabetes mellitus tanılı hastalarda kontrolsüz hiperglisemi, hem akut hem de kronik komplikasyonlardan neden sorumludur. Diabetes

mellitus, kardiyovasküler hastalık, görme kaybı, böbrek yetmezliği ve alt ekstremité amputasyonunun önde gelen nedenlerindendir. Akut komplikasyonları hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz, hiperglisemik hiperosmolar durum ve hiperglisemik diyabetik koma iken kronik mikrovasküler komplikasyonlar nefropati, nöropati ve retinopati; kronik makrovasküler komplikasyonlar koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı (PAH) ve serebrovasküler hastalıktır. Her yıl diyabet tanılı orta yaşlı grubu hastaların %1,4 ila 4,7'sinin bir KVVH olayı geçirdiği tahmin edilmektedir(58). Diyabetin komplikasyonları tablo-3'te belirtilmiştir.

Prediyabetten son dönem komplikasyonlara kadar hastalığın seyri tüm bireylerde aynı değildir. Mikrovasküler komplikasyonlar (Nefropati, retinopati ve nöropati) hemoglobin A1c (HbA1c) ile güçlü bir şekilde ilişkilidir ancak vasküler komplikasyonlar HbA1c'den bağımsızdır ve tanı konmamış hastalarda bile plazma glukoz konsantrasyonlarında geçici artışlar nedeniyle ortaya çıkabilir. Ateroskleroz ve makrovasküler hastalıklar, tip 2 diyabetes mellitusta erken gelişebilir ve hızlı bir seyir izleyebilir. Uzun hiperglisemi ve  $\beta$ -hücre disfonksiyonundan önce gelişebilen glukotoksisite ve lipotoksisite, erken, geri dönüşümlü patofizyolojik olaylardır. Bu, hızlı yönetimin hiperglisemi seyrini değiştirebileceğini ve uzun vadeli komplikasyonları önleyebileceğini veya geciktirebileceğini düşündürmektedir. Önemli komplikasyonların erken gelişimi için risk altında olan T2DM'li hastaları belirlemektir(77).

**Tablo-3:**Tip 2 diyabetes mellitusun komplikasyonları

| <b>•Akut komplikasyonlar</b>                                                                                                                                                                                             | <b>Kronik komplikasyonlar</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>2</b><br>•Diyabetik ketoasidoz (DKA)<br>•Hiperosmolar non-ketotik durum<br>•Hipoglisemi<br>•Laktik asidoz<br><b>D</b><br><b>İ</b><br><b>Y</b><br><b>A</b><br><b>B</b><br><b>E</b><br><b>T</b><br><b>İ</b><br><b>N</b> | <b>A.Mikrovaskülerkomplikasyonlar</b><br>• Diyabetik nefropati<br>• Diyabetik nöropati<br>• Diyabetik retinopati<br><b>B.Makrovaskülerkomplikasyonlar</b><br>• Koroner arter hastalığı<br>• Periferik damar hastalığı<br>• Serebrovasküler hastalık<br><b>C. Diğer kronik komplikasyonlar</b><br>•Gastrointestinal komplikasyonlar<br>(gastroparezi,diyare)<br>•Genitoüriner komplikasyonlar<br>(üropati, cinsel işlev bozukluğu),<br>•Katarakt, glokom<br>•Dermatolojik komplikasyonlar<br>•Enfeksiyöz komplikasyonlar |

## 2.2.DİYABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

DM'nin kronik komplikasyonları yüksek glukoz seviyelerinin neden olduğu hücresel ve moleküler bozulmadan kaynaklanır. Hipergliseminin yaratmış olduğu oksidatif stres, DM'in uzun vadeli

komplkasyonlarının gelişimine katkıda bulunur. DM kaynaklı nöropati ve anjiyopati, sırayla hücre, doku ve organ sistemlerinde işlev bozukluğuna yol açabilir(78).

Diyabetli hastalarda komplkasyonlar morbidite ve mortaliteden sorumludur. Diyabetin kronik komplkasyonları mikrovasküler ve makrovasküler olarak ikiye ayrılır, mikrovasküler komplkasyonların görülme prevalansı daha yüksektir. Mikrovasküler komplkasyonlar nöropati, nefropati ve retinopatiyi içerirken, makrovasküler komplkasyonlar kardiyovasküler hastalık, felç ve periferik arter hastalığından (PAH) oluşur. Diyabetik ayak sendromu, nöropati, diş problemleri, enfeksiyonlara yatkınlık ve gestasyonel diyabetli kadınlarda doğum komplkasyonları gibi yukarıda belirtilen iki kategoriye dahil edilemeyen diyabetin başka komplkasyonları da vardır(79)

Asya, Afrika, Güney Amerika ve Avrupa kıtalarından 28 ülkenin dahil edildiği bir çalışmada, T2DM'li hastaların yüzde 53.5'inde mikrovasküler komplkasyonlar ve yüzde 27.2'sinde makrovasküler komplkasyonlar saptanmıştır (80). 5102 diyabetik hasta ile yapılan Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması'nda (UKPDS) glisemik kontrolü iyi olan hastalarda mikrovasküler ve makrovasküler komplkasyonların azaldığı görülmüştür(81).

### **2.2.1. Mikrovasküler Komplkasyonlar**

Diyabet yeni başlangıçlı körlüğün, son dönem böbrek hastalığının ve alt bacak amputasyonunun önemli bir nedeni olmaya devam etmekte. Erken tedavi için mikrovasküler komplkasyon gelişimi açısından risk altındaki diyabetik hastaların daha erken tespit edilmesi esastır. Diyabet süresi ve kan şekeri düzeyleri, kan basıncı ve lipid kontrolünün diyabetik retinopati, nöropati ve nefropati ile ilişkili olduğu çokça gösterilmiştir, ancak bugüne kadar bir diyabetik mikrovasküler komplkasyonun diğeriyle ilişkisi açıkça tanımlanmamıştır(82). Kapiller bazal membran kalınlaşması, kapiller geçirgenlik artışı sonucu protein kaçağı (mikroalbuminüri), kan viskozitesinde artış, mikrotrombüs oluşumu,

dokularda iskemik hasar ve trombosit fonksiyonlarında bozulma gelişebilir. Tüm diyabet hastalarının yaklaşık yarısında organ ya da doku hasarı gelişmektedir(83, 84).

Mikrovasküler komplikasyonlar uzun süredir devam eden veya kontrol edilemeyen hastalığı olan T2DM'li yüz milyonlarca hastayı etkiler. Ancak teşhis sırasında veya henüz teşhis konmamış kişilerde de mikrovasküler komplikasyonlar saptanabilir. Bu komplikasyonların ortaya çıkması ve ilerlemesi görme kaybı, böbrek hasarı ve nörolojik fonksiyonların kaybına, hareket ve bilişsellikte bozulmaya, düşük yaşam kalitesine, hasta ve toplum için artan maliyetlere yol açabilir. Kontrolsüz kalır veya tedavi edilmezse geri dönüşü olmayan hasarlara ve hatta ölüme neden olurlar(85).

#### **2.2.1.1. Retinopati**

Diyabetik retinopati(DRP), diyabetin görme kaybının sık nedenlerinden olan bir mikrovasküler komplikasyonudur (86). Diyabetik retinopati, gelişmiş ülkelerde 20-74 yaş grubu bireylerde yeni ortaya çıkan körlük vakalarının en sık nedenidir. Glokom, katarakt ve diğer göz bozukluklarının da diyabetli kişilerde daha erken ve daha sık görüldüğü bilinmektedir(87). ABD'de yapılan çok merkezli bir çalışmada DRP sıklığı %20 düzeyinde saptanmışken, ülkemizde Taş ve ark.'nın 2000 yılında, 2362 hastayı inceledikleri, çok merkezli, kesitsel çalışmada DRP prevalansı %30.5 olarak bulunmuştur(88, 89)

Diyabet süresi, kronik hiperglisemi, nefropati, dislipidemi ve yetersiz kan basıncı kontrolü, DRP ile güçlü bir şekilde ilişkilidir(87, 90). Yapılan çalışmalarda, kan şekeri ve kan basıncı kontrolü ile görme kaybı riskinin azaltılabileceği gösterilmiştir(91).

#### **2.2.1.2. Nefropati**

Diyabetik nefropati, diğer böbrek hastalıklarının yokluğunda artmış idrar albümin atılımı ( $\geq 30$  mg/gün) ve/veya sürekli azalan glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ile karakterize bir hastalıktır . Son dönem böbrek hastalığının önde gelen nedenidir ve artmış kardiyovasküler mortalite ile

ilişkilidir. Diyabetik hastaların yaklaşık %40'ını etkiler. Diyabetin en sık görülen komplikasyonudur. Hiperglisemi, hipertansiyon ve genetik yatkınlık, diyabetik nefropati gelişimi için ana risk faktörleridir. Yüksek serum lipidleri, sigara öyküsü ve diyet proteininin miktarı da risk faktörlerindendir. Mikroalbüminüri taraması, tip 1 diyabette tanıdan 5 yıl sonra, T2DM'li hastalarda tanı anında ve sonrasında yılda bir kez tarama yapılmalıdır. Albüminüri varlığında özellikle retinopati ve makrovasküler hastalık varlığı açısından inceleme yapılmalıdır(92).

1980'lerde Mogensen ve ark. diyabetik nefropati (DN) için glomerüler filtrasyon hızındaki değişiklikleri ve idrar albümin atılımındaki progresyonu beş aşamada kategorize eden bir evreleme sistemi tasarladı. Bu evrelemeye göre 1. Aşamada, hiperglisemiye sekonder glomerüler hiperfiltrasyon, glomerüler filtrasyon hızında (GFR) ve böbrek boyutunda artış görülür. 2. aşamada, glomerüler kapiller bazal membranda kalınlaşma meydana gelir ve klinik olmaksızın sadece histolojik olarak saptanabilir. Aşama 3, mikroalbüminüri (30-300 mg/gün) ile karakterizedir ve normal veya yüksek olan GFR azalmaya başlar. 4. aşamada, GFR'de daha fazla düşüş gördüğümüz makroalbüminürili(>300 mg/gün) aşikar diyabetik nefropatidir. Ve son aşamada diyabetik nefropatiye bağlı üremi ile son dönem böbrek hastalığıdır(93, 94).

Diyabetik nefropatinin gelişimi ve ilerlemesi çok sayıda risk faktörü ile ilişkilidir. Glisemik kontrol, Renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) inhibitörleri kullanılarak kan basıncı kontrolü, lipid seviyelerinin düşürülmesi, kilo kontrolü, protein kısıtlaması ve sigarayı bırakma ana tedaviyi oluşturmaktadır. Buna rağmen diyabetik nefropatinin ilerlemesi durdurulamayabilir. D vitamini reseptör aktivatörleri (VDRA) ve glisemik kontrol için inkretinle ilgili ilaçların diyabetik nefropatiyi durdurmada umut verici çalışmaları devam etmektedir(95)

### **2.2.1.3. Nöropati**

Diyabetik periferik nöropati (DPN), dünya çapında nöropatinin en yaygın nedenidir(96). Diyabetli tüm bireylerin yarısına kadarında görülen diyabetik nöropatinin en yaygın biçimi distal simetrik polinöropatidir. Distal simetrik polinöropati, eller ve alt uzuvların yaygın olarak etkilendiği distalden proksimale doğru ilerleyen "çorap ve eldiven" tarzı duyu kusurudur. Diyabete sekonder kardiyak otonomik nöropati, gastrointestinal dismotilite ve diyabetik sistopati ve iktidarsızlık gibi otonom nöropatiler görülebilir. Daha az yaygın olarak fokal nöropatiler, izole mononöropatlilere, radikülopati veya poliradikülopatiyeye yol açan periferik sinirlerin disfonksiyonu görülebilir.

Diyabetin süresi ve HbA1c seviyeleri diyabetik nöropatinin başlıca belirleyicileridir(97). Partanen ve ark larının yaptığı hastaların 5-10 yıl boyunca izlendiği çalışmada T2DM'li hastalarda diyabetik nöropati prevalansı %8'den %42'ye yükselmiştir(98) İnsülin direnci, hipertrigliseridemi, hipertansiyon, abdominal obezite ve düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) seviyeleri, sigara, alkol ve ileri yaş diyabetik nöropati ile ilişkilidir(97).

Diyabetik nöropatinin toplumsal maliyetleri, ağrı, çalışamama, kötü yaşam kalitesi, ülserler için hastaneye yatış ve nihai amputasyonlar dahil olmak üzere maliyeti oldukça fazladır. Tedavisinde glisemik kontrol, semptomatik bir takım tedavilerden faydalanılıyor olsa da mortalite ve morbiditede oldukça önemli bir yeri olmasına rağmen, spesifik bir tedavisi olmayan diyabetin tek mikrovasküler komplikasyonu olmaya devam etmektedir(97).

### **2.2.2. Makrovasküler Komplikasyonlar**

#### **2.2.2.1. Periferik arter hastalığı**

Periferik arter hastalığı, arterlerin daralması veya tıkanması ile karakterize ve uzuvlara kan akışının azalmasıyla sonuçlanan bir hastalıktır. Asemptomatik olabilir veya aralıklı topallama, ağrı, iskemik

ülserasyon veya kangren ile karakterize ekstremitte iskemisine bağlı semptomlarla görülebilir. PAH diyabetik hastalarda ilişkili kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklara bağlı artan mortalite için bağımsız bir faktörüdür. Diyabetiklerde PAH ileri bir aşamaya ulaşana kadar asemptomatik olabilir. Diyabetiklerde diyabetik olmayanlara göre daha erken ortaya çıkar, daha hızlı ve şiddetli ilerler, amputasyona kadar gidebilir(99).

PAH için risk faktörleri DM, aktif sigara içiciliği, hipertansiyon, dislipidemi, kronik böbrek hastalığı ve yaş olarak bildirilmiştir(100). Diyabetik hastaların yaklaşık yüzde %30'nda PAH saptanmıştır(101). Ancak, diyabetin asemptomatik doğası ve diyabetik hastalarda periferik nöropati nedeniyle değişen ağrı algısı nedeniyle PAH insidansının bildirilenden çok daha fazla olduğu tahmin edilmektedir(102).

Tedavide sigarayı bırakma, statin tedavisi, anti-hipertansif tedavi, glisemik kontrol, sağlıklı beslenme, egzersiz ve trombolitik ilaçlar önerilmektedir. İlaç ve yaşam tarzı ileri yeterli fayda sağlanamayan hastalara revaskülarizasyon tedavisi yapılabilmektedir(99).Diabetiklerde semptomatik PAH tedavisi için uygulanan agresif yönetime rağmen klinik progresyon görülebilir, endovasküler revaskülarizasyon veya cerrahi gereksinimi doğabilir(103).

#### **2.2.2.2. Serebrovasküler hastalık**

Serebrovasküler hastalık, diyabette önde gelen morbidite ve mortalite nedenidir. Diyabetik olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, diyabetik hastalar inme görülme sıklığı, erken semptom ve kötü prognoz açısından iki kattan daha fazla risk taşır(104).

DM'nin inme riskinin artışı nasıl yol açtığı mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte diyabet, hızlanmış aterosklerozun iyi bilinen bir nedenidir(105).Serebral arterlerin derin penetran dallarında aterosklerotik tutulum izlenir. Diabetin ateroskleroz ile ilişkisinde hiperglisemi, hiperinsülinemi,bozulmuş endotelial fonksiyon, hiperkoagülasyon, vasküler inflamasyon, dislipidemi ve hipertansiyon yer alır



(106). Diyabetin yanı sıra prediyabet durumu ve metabolik sendromda da iskemik inme sıklığının arttığı görülmüş(107, 108).

Kan şekeri kontrolü hem serebrovasküler komplikasyon görülme sıklığı azaltılabilir hem de inme sonrası yaşam kalitesi ve progresyon önlenabilir. Kan şekeri kontrolüne ek yaşam tarzı değişiklikleri lipid düzeyi ve tansiyon kontrolü de önemlidir(109).

### **2.2.2.3. Kardiyovasküler Hastalıklar**

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) dünyada önde gelen ölüm nedenlerindendir ve toplam ölümlerin yüzde 20'sinden fazlasını oluşturmaktadır(110). Diyabet, KVH gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. KVH diyabetli kişilerde ölümlerin yaklaşık yüzde 70'ini oluşturur, diyabetik bireylerin en yaygın mortalite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır (111, 112). Bilinen koroner arter hastalığı olmayan diyabetik hastalarda yaşa ve cinsiyete göre ayarlanmış ölüm riskinin, önceden miyokard enfarktüsü (MI) geçirmiş diyabetik olmayan bireylerinkine eşit olduğu bulunmuştur(3).

Kardiyovasküler hastalıklar ve diyabetli hastalarda arasında bağlantı kurabilen önerilen mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Hiperglisemi ile indüklenen hücre içi metabolik değişikliklerin oksidatif stres, düşük dereceli inflamasyon ve endotel disfonksiyonu ile sonuçlanabileceği öne sürülmüştür. Son zamanlarda, epigenetik faktörlerin diyabet ve kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkiyi de açıklayabileceği düşünülmektedir(113).

Brownlee ve ark. ları insan aort endotel hücrelerinde hiperglisemiye sekonder aşırı üretilen reaktif oksijen metabolitlerinin histon 3'ten lizinin monometilasyonunu indükleyebildiğini ve NFκ-B'nin p65 alt biriminin ekspresyonunu artırdığını göstermişlerdir. Bu reaksiyon, vasküler hücre adezyon molekülü 1 (VCAM-1), monosit kemoatraktan molekül 1 (MCP-1) ve interlökin 6 (IL-6), hücreler arası adezyon molekülü 1 (ICAM-) gibi bazı inflamatuvar proteinlerin artan

transkripsiyonundan ve hiperglisemiden kaynaklanan arteriyel patolojiden sorumlu mekanizmalardan olduğu düşünölmektedir(114).

1997-2008 yılları arasındaki yayınların incelendiği bir metanalizde prediyabet durumunun da kardiyovasköler hastalık artışı ile ilişkili olduğu saptanmıştır(115). Balletschofer ve ark larının yaptığı bir çalışmada klasik kardiyovasköler risk faktörlerinden bağımsız olarak DM deneklerinin genç sağlıklı birinci derece yakınlarında endotel disfonksiyonu ve insölin direnci arasında bir ilişki olduğunu göstermişlerdir(54).

Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması'nda (UKPDS), yeni tanı konmuş T2DM hastalarında, hastalığın ilk beş yılında hipergliseminin erken yoğun tedavisi, geleneksel tedavi grubundaki hastalarla karşılaştırıldığında, uzun vadeli bir kardiyovasköler sağladığı görölmüştür(116).

T2DM hastalarında kardiyovasköler hastalık riskini azaltmak için hipertansiyon, dislipidemi, sigarayı bırakma ve kilo kaybının kontrolü ile birlikte optimal glisemik kontrolün gerekli olduğuna dair tutarlı kanıtlar vardır ancak kardiyovasköler faydalar erken tanı almış DM ve düşük kardiyovasköler riski olan kişilerde, geleneksel kardiyovasköler risk faktörlerinin kontrolü erken başlarsa elde edilir(117).

## **2.3. VASKÖLER MARKERLAR**

### **2.3.1.Osteoprotegerin**

Osteoprotegerin (OPG), TNF reseptör süper ailesinin bir üyesidir. Osteoklast farklılaşmasında indükleyici olan nükleer faktör-κB ligandının (RANKL) reseptör aktivatörüne bağlanarak nötralizasyonu yoluyla osteoklast farklılaşmasını inhibe eder. Anti-kemik resorptif aktivite gösterir(118).

Kemik sistemi üzerindeki etkisi bir yana OPG'nin arter duvarında da bulunduğu gösterilmiştir. OPG eksikliği olan farelerde aort ve renal

arterlerde kalsifiye lezyonlar geliştiği gösterilmiştir. Bu arterler aterosklerozda en sık kalsifiye olan bölgelerdir. Bununla birlikte, OPG nakavt fare arterlerindeki kalsifikasyon erken başlar, aterosklerozdan farklı olarak yağ birikimi ve diğer vasküler lezyonların yokluğunda meydana gelir. Kurtarma deneylerinde, OPG'nin arteriyel kalsifikasyonun başlamasını önlediğini ve sistemik OPG'nin ana arterlerde koruyucu bir rol oynadığını ancak başlamış kalsifikasyon sürecini tersine çeviremeyeceğini gösterilmiştir(119, 120). Price ve ark larının yaptığı çalışmada kemik rezorpsiyonunu inhibe eden osteoprotegerin dozlarının, arterlerin kalsifikasyonunu güçlü bir şekilde engelleyebildiği gösterilmiştir(121). Aynı zamanda endotel hücrelerine rekombinant osteoprotegerin eklenmesinin apoptozu önlediği gösterilmiştir. Bu çalışmalar, OPG'nin endotel hücre hayatta kalmasındaki potansiyel rolünü tanımlamaktadır(122).

Warren ve ark larının yaptığı çalışmada OPG seviyelerinin diyabetli ve kardiyovasküler hastalıktan ölenlerin serumunda daha yüksek olduğu görülmüştür(123). Yine Schoppet ve ark ları tarafından yapılan bir başka çalışmada OPG serum düzeylerinin aynı yaştaki erkeklerde KAH şiddeti ile ve diabetes mellitus varlığı ile korele olduğunu göstermişlerdir(124). Arterlerdeki OPG konsantrasyonları, insülin ve TNF- $\alpha$ 'nın bu molekülün vasküler düz kas hücrelerinden üretimini indüklemesi sonucu olabilir. OPG ve diğer kemikle ilgili moleküllerinin arter duvarı ile ilişkisini araştırarak diyabette makrovasküler hastalığın gelişiminin altında yatan moleküler mekanizmaların ve insan vasküler hastalığının patogenezinin aydınlatılmasına katkıda bulunulabilir(125).

### **2.3.2.Osteokalsin**

Osteokalsin (OC), kemik  $\gamma$ -karboksiglutamik asit (Gla) proteini olarak da adlandırılan osteoblastlar tarafından üretilen bir proteindir(31). Kemik ve pankreas, beyin ve testisler arasındaki endokrin döngüler

yoluyla glukoz metabolizmasını, üremeyi ve bilişi etkileyen kemik kaynaklı bir faktördür(126).

Yapılan son çalışmalar, glukoz metabolizmasında osteokalsinin rolünü açıkça göstermiştir. Karsenty grubu tarafından yapılan çalışmalarda osteokalsin içermeyen farelerin vücut yağ oranının arttığı ve glikoz metabolizmasında bozulmalar izlendi. Osteokalsin sadece osteoblastlar tarafından üretildiğinden Karsenty, osteokalsinin hormonal bir işlevi olduğunu öne sürmüştür(127). Ferron ve ark ları, osteokalsinin vahşi tip farelerde hormonun glukoz metabolizması üzerindeki etkisini değerlendirdi. Osteokalsinin in vitro insülin ekspresyonunu ve  $\beta$ - hücrelerinde proliferasyon belirteçlerini doza bağlı olarak arttırdığı, in vivo, glukoz toleransını ve insülin duyarlılığını iyileştirdiği görüldü. Yüksek yağlı bir diyetin metabolizma üzerindeki zararlı etkilerini ortadan kaldırdığını göstermiştir. Osteokalsinin insülin sekresyonunu uyaran bağırsak endokrin hücreleri tarafından salınan bir inkretin olan glukagon benzeri peptit-1(GLP-1)'in salınımını uyarma yeteneği olduğu da düşünülmekte. (33, 128, 129). Osteokalsin ayrıca diyet kaynaklı obeziteden kaynaklanan otofajik disfonksiyonu ve endoplazmik retikulum stresini geri çevirme yeteneğine sahip gibi görünmektedir (130, 131). Dolaşımdaki düşük OC seviyeleri insülin direnci, metabolik sendrom ve tip 2 diabetes mellitus varlığı ile ilişkilendirilmiştir(132, 133) ve açıkça ateroskleroz gelişimi ile bağlantılıdır (134).

Plazma Osteokalsin konsantrasyonunun ölçümü, kemik döngüsünün bir biyobelirteci olması yanı sıra kardiyometabolik riskin potansiyel bir biyobelirteci olarak da önerilmiştir. Azalmış plazma OC düzeylerinin, arteriyel ve valvüler kalsifikasyon (135, 136), karotis aterosklerozu(134) ve subklinik ateroskleroz belirteci olan artmış karotis intima-media kalınlığı(137) gibi patolojik kardiyovasküler değişiklikler ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

### 2.3.3.Osteopontin

Osteopontin, osteoblast ve osteoklast tarafından salgılan kemiklerin ve dişlerin mineralize hücre dışı matris sialoproteinidir. OPN'nin çeşitli dokularda ifadesi, bu korunmuş motiflerden bir veya daha fazlasını içeren çok sayıda işlevi gösterir. Son çalışmalar, yara iyileşmesi, immünolojik olaylar, tümörijeniz, kemik rezorpsiyonu ve kalsifikasyon gibi olaylarda rol aldığını göstermektedir(138, 139).

OPN düzeylerinin prediyabet(140), ve T2DM'de kardiyovasküler otonomik disfonksiyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(141). Daniele ve ark larının yaptığı çalışmada, insanlarda glukoz toleransı kötüleştikçe dolaşımdaki OPN seviyelerinin arttığı gösterilmiş. T2DM (142, 143) ve obezitede OPN düzeylerinin arttığı ve insülin direnci ve hiperglisemi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. OPN artışı, T2DM'de erken koroner arter kalsifikasyonunun bir belirteci(44). OPN, T2DM'de subklinik bir inflamatuvar durum, hiperglisemi ve insülin direnci ile ilişkilidir ve çalışmalar proinflamatuvar etkisini T2DM'nin preklinik aşamasında gösterebileceğini düşündürmektedir (142). Diyabet patogeneğinde önemli bir rolü olan GIP'nin pankreatik  $\beta$ -hücrelerinde OPN ekspresyonunu desteklediği ve bu hücrelerde proliferatif ve antiapoptotik bir role sahip olduğu da bildirilmektedir(144). Berglund ve ark ları ilerlemiş aterosklerotik hastalığı olan hastalarda GIP'nin arterlerde OPN salınımını artırarak kardiyovasküler hastalık riskini artırabileceği belirtmektedir(145).

OPN ateroskleroz gelişiminde önemli roller oynayabilir. OPN'nin kardiyovasküler hastalıklarla ilgili mekanizmaları net olmamakla birlikte  $\alpha v\beta 3$  ligandı yoluyla endotelyal hücre göçünü artırarak ateroskleroz riskini artırdığı düşünülmekte. Bir diğer teori makrofaj aktivasyonunu ve diğer sitokinlerin salınımını artırarak vasküler inflamasyon veya arterlerde kalsifikasyonu artırma yoluyla ateroskleroz gelişimine öncülük ettiği yönündedir(146-148). Sığır aortunun düz kaslarında gelişen mineralizasyonu değerlendirildiği bir çalışmada, arteriyel kalsifikasyon

OPN salınımı ile ilişkilendirilmiştir(146). Başka bir çalışmada, kalsifiye olmayan kalp kapakları ile karşılaştırıldığında, kalsifikasyonlu kalp kapaklarında daha yüksek OPN seviyeleri bulunmuş(149). Bu veriler ışığında koroner arter hastalıklarının tespiti ve şiddetini saptamak için OPN düzeyinin kullanılması sorusu gündeme gelişmiştir(150).

## 2.4. SPECKLE-TRACKİNG EKOKARDİYOĞRAFI

Kardiyak patolojilerde çok sık kullanılan ekokardiyografinin en önemli hedeflerinden biri, sol ventrikül sistolik fonksiyonunun tahminini sağlamaktır. Bunun için bir takım ekokardiyografik parametre geliştirilmiştir. Bunlar arasında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), bu amaç için en uygun parametre gibi görünmektedir. Ancak LVEF'nin klinik olarak yetersiz kaldığı durumlar da vardır. İlk olarak, LVEF, miyokardiyal kasılma fonksiyonunu tam olarak ölçmekte yetersizdir. LVEF aslında tahmin üzerine kurulmuş bir parametredir. İkincisi LVEF, ön yük, ard yük, kalp hızı ve benzeri bir dizi faktörden kolayca etkilenir. Üçüncüsü ve en önemlisi, kontraktıl fonksiyondaki minimal değişiklikleri tespit etmek için yeterince hassas değildir. Bu nedenle LVEF subklinik miyokardiyal disfonksiyonu tespit etmek için uygun değildir (151).

Speckle-Tracking Ekokardiyografi (STE), son zamanlarda rutin 2 boyutlu sonogramlarda tanımlanan noktaların hareketini analiz ederek miyokard fonksiyonunu doğru bir şekilde değerlendirmek için nicel bir ekokardiyografi tekniği olarak ortaya çıkmıştır. Miyokardiyal disfonksiyonun, sol ventrikül sistolik ve diyastolik dinamiklerinin objektif nicelleştirilmesini sağlayan ve tüm bunları açıdan bağımsız olarak 2 boyutlu bir şekilde yapabilen bir ekokardiyografi yöntemidir. Bu yöntem ile kardiyak döngü sırasında rastgele dizilmiş belirli noktaların(speckle) yer değiştirmesi izlenerek, kardiyak kas gerilmesi ve kasılma hızı, yeterli görüntü alımından sonra hızla ölçülebilir(152).

LVEF'de düşüş, yeterli miyokardiyal disfonksiyon meydana geldiğinde görülmekte olup bu durum aslında miyokardiyal disfonksiyon gelişiminde nispeten geç bir aşamayı temsil eder. Miyokardiyal disfonksiyonun subklinik aşamada saptanması, hastaların erken tanı almasına ve erken tedavi şansına sahip olması açısından önemlidir. Bu durum, STE için en umut verici endikasyonlardan biri olarak görünmektedir.

STE ile değerlendirilen temel parametrelerden biri Global Longitudinal Strain (GLS)'dir. GLS, kardiyak siklus esnasında sol ventrikülün longitudinal düzlemde bazal konumuna göre kısalma oranını ifade eder. GLS ölçümünün miyokardiyal disfonksiyonu göstermede LVEF'den daha üstün olduğu gösterilmesi nedeniyle STE kullanım sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. Örneğin, kanser kemoterapisi alan hastalarda korunmuş LVEF'e rağmen, bir STE parametresi olan GLS'nin bozulması, tedavi rejiminin kesilmesini gerektirebilir. Benzer şekilde, şiddetli aort stenozu veya mitral yetersizliği olan hastalarda erken miyokardiyal hasar kanıtı, bu hastalarda cerrahi müdahalenin zamanlamasına yardımcı olabilir. GLS bozukluğu ayrıca DM, obezite, obstrüktif uyku apnesi gibi çeşitli bozukluklarda kalp tutulumunun tespit edilmesinde de yararlıdır(152)

### **3. YÖNTEM**

#### **3.1. Evren ve Örneklem**

Çalışmamız İzmir Katip Çelebi Üniversitesi(İ.K.Ç.Ü.) Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran olguların değerlendirilmesi ile kurgulanmıştır.

#### **3.2. Verilerin toplanması ve değerlendirilmesi**

Çalışmamızda birinci derece yakınında T2DM tanısı olan normoglisemik bireylerde Osteoprotegerin, Osteokalsin, Osteopontin düzeyleri ölçülerek ve speckle tracking ekokardiyografi ile subklinik miyokardiyal disfonksiyonu tespit etmeyi amaçladık. İ.K.Ç.Ü Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Genel Dahiliye Polikliniğine rutin kontrol amacıyla gelen birinci derece yakınında T2DM tanısı olan ve olmayan bireyler arasından gönüllülük esasına dayanarak çalışma kriterlerimizi sağlayan sağlıklı bireyler arasından 80'er hasta alınmıştır. Dahil edilme kriterleri araştırılırken kan biyokimya testleri yapıldı. Dahil edilme kriterlerini karşılayan bireylerde kan testleri ve speckle tracking ekokardiyografi taramaları yapıldı. Elde edilen veriler istatistiksel olarak analiz edildi ve birinci derece yakınında tip2 DM tanısı olan ve birinci derece yakınında tip2 DM tanısı olmayan bireyler karşılaştırıldı.

İ.K.Ç.Ü Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Genel Dahiliye Polikliniğine başvuran, birinci derece yakınında T2DM tanısı olan ve olmayan, gerekli testlerin yapılmasına onay veren bireylere ilk başvuru anında kan biyokimya testleri (Açlık Kan Şekeri(AKŞ), Hba1c, düşük dansiteli lipoprotein(LDL) ve diğer genel tetkikler) istendi. Türkiye Endokrin Metabolizma Derneği (TEMED) 2020 kılavuzuna göre diyabet



tanısı bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı saptanmayan hastalar çalışmaya dahil edildi ve aynı randevuda boy ve kilo ölçümü yapılarak BMI hesaplandı ve bel çevresi ölçüldü. Bu bireylere sonraki randevuda kan örneği alınarak Osteoprotegerin, Osteokalsin, Osteopontin düzeyleri ölçümü yapıldı ve rutin hasta bakımını aksatmayacak şekilde mesai saatleri dışında speckle tracking ekokardiyografi taramaları tek bir kardiyoloji uzman hekimi tarafından yapıldı.

Tüm hastalara ekokardiyografi sol lateral dekübit pozisyonunda EPIQ/iE33, X5 transducer (Philips Healthcare Andover, Massachusetts) cihazı ile yapıldı. Ölçümler Amerikan kardiyoloji derneği önerilerine uygun olarak yapıldı. Her hastanın detaylı pulsewave doppler, pulsewave doku doppler, 2 boyutlu speckle tracking ekokardiyografi görüntüleri kayıt altına alındı. Daha sonra ekokardiyografi cihazı üzerinden ölçümler yapıldı. Sol ventrikül sistol sonu çapı, diyastol sonu çapı, interventrikülerseptum kalınlığı, posterior duvar kalınlığı M mod ölçümlerden elde edildi. Mitral dolum hızı diyastol sonunda pulsewave doppler örnek hacminin mitral kapak uçlarına temasıyla elde edilecektir. Mitral dolum hızı ölçümlerinden erken (E dalgası) ve geç dolum (A dalgası) hızları, deselerasyon zamanı elde edildi. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu simpson yöntemi ile değerlendirildi. Sol ventrikül doku doppler değerlendirmesi için pulsewavedoppler hacmi sol ventrikül laterali mitral bazal septal anulus hizasına getirilerek elde edildi. Bu şekilde sol ventrikül sistolik anuler hızı ( $s'$ ), erken ( $e'$ ) ve geç diyastolik ( $a'$ ) anuler hızları elde edildi.

2 boyutlu speckletrackingstrain ekokardiyografi:

Speckle tracking strain ekokardiyografik ölçümler EPIQ/iE33 (Philips Healthcare Andover, Massachusetts) cihazı üzerinde kayıtlı görüntülerden elde edilmiştir. Kayıtlar hastanın nefesi tutturularak 50-90 frame/san hızında sol ventrikül 4 boşluk, 3 boşluk, 2 boşluk, kısa aks bazal, mid ve apikal görüntülerden elde edildi. Analiz için ortalama 3 kardiyak siklus kaydı yeterli görüldü.

Speckle tracking strain ekokardiyografi için sirkumfarensiyel ve longitudinal strain ölçümleri kullanıldı. Sol ventrikül sirkumfarensiyel strain için diyastol sonu kısa aks bazal, mid ve apikal kesitlerden elde edilen görüntülerde endokardiyal sınır elle çizilerek elde edilecektir. Sol ventrikül longitudinal strain ölçümü için apikal 4,3 ve 2 boşluktan elde edilen görüntülerde endokardiyal sınır diyastol sonunda lateral, bazal ve apikal 3 bölgeden işaretlenerek elde edildi. Yazılım programı endokardiyal sınırı otomatik olarak çizdi. Miyokardiyal benekleme (tracking) görsel olarak değerlendirildi, yetersiz çizimler elle düzeltildi. Her bir segmentin deformasyon elde edilecek ve tüm segmentlerin ortalaması alınarak global longitudinal ve sirkumfarensiyel strain ortalaması elde edildi.

Tüm hasta ve sağlıklı gönüllülerden 8 ml venöz kan kırmızı kapaklı tüplere alınıp, steril koşullarda 10 dk 3000 rpm'de santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serumda incelenecek olan parametreler Architect 16000 (Abbott, Amerika) marka otomatik analizör ile aşağıdaki yöntemlerle ölçülmüştür.

#### Osteoprotegerin, Osteokalsin, Osteopontin Ölçüm Prensipleri:

Tüm hasta ve sağlıklı gönüllülerden 3 ml kan alınıp, steril koşullarda 10 dk 3000 rpm'de santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serumlar çalışma anına kadar derin dondurucuda -20°C'de eppendorf tüplerde saklandı. Hemolizli ve lipemik numuneler çalışmaya dahil edilmedi.

Antikor ile kaplı kuyucuklara hasta serumu pipetlendi. 90 dk. 37°C de inkübe edildi. Her kuyucuğa biotin işaretli antikor eklendi. 1 saat 37°C de inkübe edildikten sonra 350 mikrolitre yıkama solusyonu ile 3 kere yıkandı. Streptavidin işaretli Horseradishperoxidase(HRP) enzimi eklenerek yarım saat 37°C de inkübe edildikten sonra 5 kez 350 mikrolitre yıkama solusyonuyla otomatik yıkama yapıldı. HRP enzimi için substrat eklendikten sonra 37°C' de karanlıkta inkübasyon sonrası H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> kullanılarak reaksiyon sonlandırıldı. ELISA plate okuyucuda 450nm'de absorbanslar okunup standart absorbans eğrisine göre konsantrasyon

hesaplandı. ELİSA yöntemi için Biotek (ELx800,USA) marka yarı otomatik ELİSA cihazında Osteocalcin ELİSA(Katalog no: E-EL-H1343, lot no: GY24480R5015, Elabscience), Osteopontin (Katalog no: E-EL-H1347 lot no: GY23JTJJ4386, Elabscience), Osteoprotegerin elisa kiti (Katalog no:E-EL-1341, lot no: GY25CFSC8889, Elabscience) kullanıldı.

### **3.3. Çalışmaya Alınma Ve Çalışmadan Dışlanma Kriterleri**

İ.K.Ç.Ü Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Genel Dahiliye Polikliniğine rutin kontrol amacıyla gelen birinci derece yakınında T2DM tanısı olup normoglisemik bireyler arasından gönüllülük esasına dayanarak çalışma kriterlerimizi sağlayan bireyler seçildi. Kontrol grubundaki bireyler birinci derece yakınında diyabet tanısı olmayan ve kendisi de diyabetik olmayan normoglisemik kişilerden gönüllülük esasına dayalı olarak seçildi.

Koroner veya valvüler kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, periferik vasküler hastalık, serebrovasküler hastalıklar, karaciğer veya böbrek yetmezliği, alkol veya ilaç kötüye kullanımı öyküsü olan bireyler, oral kontraseptif ilaç kullanan kadınlar, glukoz metabolizmasını değiştirebilen tedavilerin alan bireyler, gebe ve emziren kadınlar, Tip 1, tip 2, sekonder diyabete sahip ve anormal OGTT'ye sahip hastalar, lipid metabolizma bozukluğu olanlar ve buna bağlı ilaç kullananlar ,bifosfanat kullanan, kalsiyum, östrojen veya derivelerini kullanan ve D vitamini replasmanı alan kişiler çalışmamızdan dışlandı.

Gereken testlerin yapılmasına onay vermeyen ve belirlenen süre sonunda kontrol randevularına gelmeyen ve kendi isteğiyle çalışmadan ayrılmak isteyen hastalar çalışmadan çıkarıldı. Çıkarılma anına kadar elde edilen veriler çalışma sonuçlarına dahil edilmedi. Hastalar çalışmadan ayrılrsa dahi gereken tıbbi tedavi tarafımızca sağlandı.

### **3.4. Lokal etik kurul onayı**

Çalışma öncesi oluşturulan çalışma protokolü İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Yerel Etik Kurulu'na sunulurak 03.06.2021 tarihli 0056 sayılı etik kurulu onayı alındı.

### **3.5.Verilerin İstatistiksel Analizi**

Bu çalışmada verilen tanımlayıcı istatistikleri (sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum) verilmiştir. İstatistiksel analizin ilk adımı olarak normallik varsayımı Shapiro Wilk testi ile kontrol edilmiştir. Normal dağılıma sahip olan iki bağımsız grubun ortalamalarının karşılaştırılması için Bağımsız Örneklem T testi; normal dağılıma uygun olmadığı durumlarda ise Mann Whitney U testi uygulanmıştır. Normal dağılıma sahip olan üç ve daha fazla bağımsız grubun ortalamalarının karşılaştırılması için Anova; normal dağılıma uygun olmadığı durumlarda ise Kruskal Wallis testi yapılmıştır. Normal dağılıma sahip olan sürekli değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesi için Pearson korelasyonu; normal dağılıma sahip olmayan durumlarda ise Spearman korelasyonu kullanılmıştır. Analizler IBM SPSS 25 programında gerçekleştirilmiştir.

Sonuçlar, p değerinin 0,05'ten küçük olduğu durumlarda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmanın bu bölümünde değişkenlere ilişkin tanımlayıcı istatistiklere ve kurulan hipotezler doğrultusunda uygulanan analiz yöntemleri yer almaktadır.

**Tablo 4-** Çalışma grupları için kişilerin demografik özelliklerine göre dağılımları

|                |              | Kontrol Grubu |       | Deney Grubu |                |       |       |          |                |
|----------------|--------------|---------------|-------|-------------|----------------|-------|-------|----------|----------------|
|                |              | N             | %     | n           | %              |       |       |          |                |
| Cinsiyet       | Kadın        | 54            | 67,5  | 60          | 75,0           |       |       |          |                |
|                | Erkek        | 26            | 32,5  | 20          | 25,0           |       |       |          |                |
| Diyabet durumu | Yok          | 80            | 100,0 | -           | -              |       |       |          |                |
|                | Anne         | -             | -     | 36          | 45,0           |       |       |          |                |
|                | Baba         | -             | -     | 35          | 43,8           |       |       |          |                |
|                | Anne ve baba | -             | -     | 9           | 11,3           |       |       |          |                |
|                |              | Kontrol Grubu |       | Deney Grubu |                |       |       |          |                |
|                | n            | Min.          | Maks. | Ortalama    | Standart Sapma | Min.  | Maks. | Ortalama | Standart Sapma |
| Yaş            | 80           | 24,00         | 64,00 | 37,63       | 8,91           | 24,00 | 56,00 | 38,38    | 7,16           |
| Boy            | 80           | 1,50          | 1,92  | 1,67        | 0,08           | 1,50  | 1,90  | 1,66     | 0,08           |
| Kilo           | 80           | 40,00         | 93,00 | 65,38       | 11,74          | 47,00 | 96,00 | 65,88    | 10,95          |
| BMI            | 80           | 16,00         | 29,00 | 22,68       | 2,91           | 17,00 | 29,00 | 23,11    | 2,97           |
| Bel çevresi    | 80           | 58,00         | 90,00 | 74,13       | 8,26           | 56,00 | 90,00 | 75,32    | 8,06           |

Çalışma grupları için hastaların demografik özelliklerine göre dağılımları Tablo4'te incelenmiştir. Kontrol grubunun özellikleri şu şekildedir: Kişilerin tamamında diyabet görülmediği saptanmıştır. Katılımcıların %67,5'inin kadın ve %32,5'inin erkek olduğu tespit edilmiştir. Kişilerin yaş ortalamasının 37,63 yıl, boy ortalamasının 1,67 m, vücut ağırlığı ortalamasının 65,38 kg, BMI ortalamasının 22,68 kg/m<sup>2</sup> ve bel çevresi ortalamasının 74,13 cm olduğu ölçülmüştür. Deney grubunun özellikleri şu şekildedir: Kişilerin %45'inin annesinde, %43,8'inin babasında ve %11,3'ünün hem anne hem babasında diyabet görüldüğü belirlenmiştir. Katılımcıların %75'inin kadın ve %25'inin erkek olduğu tespit edilmiştir. Kişilerin yaş ortalamasının 38,38 yıl, boy ortalamasının 1,6693 m, vücut ağırlığı ortalamasının

65,88 kg, BMİ ortalamasının 23,11 kg/m<sup>2</sup> ve bel çevresi ortalamasının 75,32 cm olduğu ölçülmüştür.

**Tablo5-Çalışma grupları için kişilerin klinik özelliklerine göre dağılımları**

|                           | N  | Kontrol Grubu |         |          |                | Deney Grubu |         |          |                |
|---------------------------|----|---------------|---------|----------|----------------|-------------|---------|----------|----------------|
|                           |    | Min.          | Maks.   | Ortalama | Standart Sapma | Min.        | Maks.   | Ortalama | Standart Sapma |
| Osteoprotegerin           | 80 | 0,10          | 2,73    | 0,78     | 0,36           | 0,19        | 3,53    | 0,77     | 0,42           |
| Osteopontin               | 80 | 3,62          | 534,92  | 65,22    | 74,07          | 2,94        | 272,66  | 49,42    | 54,39          |
| Osteokalsin               | 80 | 5,20          | 1220,65 | 431,87   | 300,14         | 4,61        | 2206,40 | 330,35   | 362,92         |
| LVD                       | 80 | 37,00         | 50,00   | 42,76    | 3,21           | 35,00       | 52,00   | 42,49    | 3,43           |
| LVS                       | 80 | 18,00         | 32,00   | 26,05    | 3,33           | 19,00       | 34,00   | 26,4     | 3,17           |
| IVS                       | 80 | 6,00          | 13,00   | 8,98     | 1,41           | 6,00        | 12,00   | 8,75     | 1,33           |
| PW                        | 80 | 7,00          | 12,00   | 8,58     | 1,29           | 6,00        | 18,10   | 8,3      | 1,54           |
| LA                        | 80 | 25,00         | 41,00   | 32,09    | 3,04           | 24,00       | 39,00   | 31,35    | 2,91           |
| AA                        | 80 | 19,20         | 37,00   | 28,59    | 2,88           | 23,00       | 36,00   | 28,23    | 2,9            |
| AORT KÖKÜ                 | 80 | 18,00         | 27,00   | 22,05    | 2,01           | 17,00       | 25,00   | 21,41    | 1,81           |
| SAX-BAZAL                 | 80 | 14,60         | 27,30   | 20,94    | 3,09           | 10,50       | 28,70   | 19,59    | 3,12           |
| SAX-MID                   | 80 | 16,90         | 31,80   | 21,95    | 3,42           | 12,20       | 30,60   | 20,62    | 3,86           |
| SAX-APEX                  | 80 | 15,00         | 34,00   | 23,18    | 4,36           | 12,10       | 32,60   | 21,97    | 4,25           |
| Bazal/Mid/Apex Ortalaması | 80 | 15,67         | 28,87   | 22,02    | 2,88           | 12,43       | 30,03   | 20,73    | 2,99           |
| A4C                       | 80 | 9,20          | 28,10   | 22,14    | 3,25           | 14,00       | 30,10   | 21,01    | 3,09           |
| A2C                       | 80 | 14,40         | 29,50   | 22,22    | 2,77           | 10,30       | 29,70   | 21,19    | 2,82           |
| A3C                       | 80 | 15,50         | 27,20   | 21,11    | 2,52           | 14,40       | 28,20   | 20,62    | 2,86           |
| A4C/A2C/A3C Ortalaması    | 80 | 15,77         | 27,27   | 21,82    | 2,21           | 14,77       | 25,53   | 20,94    | 2,3            |
| E DALGASI                 | 80 | 18,00         | 145,00  | 83,96    | 18,32          | 51,00       | 112,00  | 86,4     | 14,39          |
| A DALGASI                 | 80 | 45,00         | 134,00  | 66,48    | 13,56          | 50,00       | 96,00   | 68,08    | 10,87          |
| SEPTAL E'                 | 80 | 8,00          | 23,00   | 14,68    | 3,53           | 7,00        | 25,00   | 14,45    | 3,22           |
| SEPTAL A'                 | 80 | 8,00          | 22,00   | 12,04    | 2,45           | 8,00        | 20,00   | 11,85    | 2,43           |
| LATERAL E'                | 80 | 10,00         | 27,00   | 18,95    | 4,08           | 9,00        | 28,00   | 18,04    | 3,41           |
| LATERAL A'                | 80 | 6,00          | 18,00   | 12,24    | 2,64           | 8,00        | 17,00   | 12,31    | 2,18           |
| LDL                       | 80 | 80,00         | 186,00  | 136,96   | 26,43          | 53,00       | 179,00  | 122,81   | 29,42          |
| AKŞ                       | 80 | 57,00         | 99,00   | 84,44    | 8,22           | 61,00       | 99,00   | 85,33    | 7,61           |
| HBA1C                     | 80 | 4,20          | 5,60    | 5,06     | 0,3            | 3,90        | 5,60    | 5,09     | 0,35           |

Çalışma grupları için hastaların klinik özelliklerine göre dağılımları Tablo5'te gösterilmiştir. Kontrol grubunun özellikleri şu şekildedir: Osteoprotegerin ortalaması 0,77, Osteopontin ortalaması 65,22 ve Osteokalsin ortalaması 431,86 olarak hesaplanmıştır. LVD ortalamasının 42,76, LVS ortalamasının 26,05, IVS ortalamasının 8,97, PW ortalamasının 8,57, LA ortalamasının 32,08 ve AA ortalamasının 28,59 olduğu saptanmıştır. AORT KÖKÜ ortalaması 22,05, SAX-BAZAL ortalaması 20,93, SAX-MID ortalaması 21,94, SAX-APEX ortalaması 23,17 ve Bazal/Mid/Apexölçümlerinin ortalaması 22,02 olarak görülmüştür. A4C ortalamasının 22,14, A2C ortalamasının 22,21, A3C ortalamasının 21,10 ve A4C/A2C/A3C ölçümlerinin ortalamasının 21,82 olduğu belirlenmiştir. E DALGASI ortalaması 83,96, A DALGASI ortalaması, 66,47, SEPTAL E' ortalaması 14,67, SEPTAL A' ortalaması 12,03, LATERAL E' ortalaması 18,95 ve LATERAL A' ortalaması 12,23 olarak tespit edilmiştir. LDL ortalamasının 136,96, AKŞ ortalamasının 84,43 ve HBA1C ortalamasının 5,05 olduğu saptanmıştır. Deney grubunun özellikleri şu şekildedir: Osteoprotegerin ortalaması 0,77, Osteopontin ortalaması 49,41 ve Osteokalsin ortalaması 330,35 olarak hesaplanmıştır. LVD ortalamasının 42,48, LVS ortalamasının 26,40, IVS ortalamasının 8,75, PW ortalamasının 8,30, LA ortalamasının 31,35 ve AA ortalamasının 28,22 olduğu saptanmıştır. AORT KÖKÜ ortalaması 21,41, SAX-BAZAL ortalaması 19,58, SAX-MID ortalaması 20,61, SAX-APEX ortalaması 21,97 ve Bazal/Mid/Apexölçümlerinin ortalaması 20,72 olarak görülmüştür. A4C ortalamasının 21, A2C ortalamasının 21,18, A3C ortalamasının 20,61 ve A4C/A2C/A3C ölçümlerinin ortalamasının 20,93 olduğu belirlenmiştir. E DALGASI ortalaması 86,40, A DALGASI ortalaması, 68,07, SEPTAL E' ortalaması 14,45, SEPTAL A' ortalaması 11,85, LATERAL E' ortalaması 18,03 ve LATERAL A' ortalaması 12,31 olarak tespit edilmiştir. LDL ortalamasının 122,81, AKŞ ortalamasının 85,32 ve HBA1C ortalamasının 5,09 olduğu saptanmıştır.

**Tablo6-**Çalışma grupları ile cinsiyet arasındaki ilişki ve çapraz tablo

| Cinsiyet |       | Kontrol Grubu | Deney Grubu | P    |
|----------|-------|---------------|-------------|------|
| Kadın    | N     | 54            | 60          | ,295 |
|          | %     | 47,4          | 52,6        |      |
|          | %Grup | 67,5          | 75,0        |      |
| Erkek    | N     | 26            | 20          |      |
|          | %     | 56,5          | 43,5        |      |
|          | %Grup | 32,5          | 25,0        |      |

Çalışma grupları ile cinsiyet arasındaki ilişkinin test edilmesi için Pearson Ki Kare analizi uygulanmıştır. Analiz sonucunda cinsiyetler ile çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki elde edilmemiştir ( $p>0,05$ ). Çalışma gruplarına göre cinsiyet dağılımının homojen olduğu görülmüştür.

**Tablo7-**Çalışma gruplarına göre demografik özelliklerine ait ortalamalarının karşılaştırılması

| Değişkenler | Grup          | Ortalama | Standart Sapma | Sıra Ortalaması | P    |
|-------------|---------------|----------|----------------|-----------------|------|
| Yaş         | Kontrol grubu | 37,64    | 8,91           | 76,71           | ,300 |
|             | Çalışma grubu | 38,39    | 7,16           | 84,29           |      |
| Boy         | Kontrol grubu | 1,68     | 0,09           | 82,15           | ,652 |
|             | Çalışma grubu | 1,67     | 0,09           | 78,85           |      |
| Kilo        | Kontrol grubu | 65,39    | 11,74          | 78,64           | ,611 |
|             | Çalışma grubu | 65,89    | 10,96          | 82,36           |      |
| BMİ         | Kontrol grubu | 22,69    | 2,91           | 76,23           | ,241 |
|             | Çalışma grubu | 23,11    | 2,98           | 84,77           |      |
| Bel çevresi | Kontrol grubu | 74,14    | 8,27           | 76,16           | ,236 |
|             | Çalışma grubu | 75,33    | 8,07           | 84,84           |      |



Çalışma gruplarına göre katılımcıların yaş, boy, kilo, BMİ ve bel çevresi ölçüm değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması için varsayımlar kontrol edilmiş ve Mann Whitney U testleri uygulanmıştır. Analizler sonucunda çalışma gruplarına göre yaş, boy, kilo, BMİ ve bel çevresi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Çalışma gruplarına göre ilgili demografik özelliklerin homojen olduğu saptanmıştır.

**Tablo8-**Çalışma gruplarına göre klinik özelliklerine ait ortalamalarının karşılaştırılması

| Değişkenler     | Grup          | Ortalama | Standart Sapma | Sıra Ortalaması | p     |
|-----------------|---------------|----------|----------------|-----------------|-------|
| Osteoprotegerin | Kontrol grubu | 0,78     | 0,36           | 81,98           | ,686  |
|                 | Çalışma grubu | 0,77     | 0,42           | 79,02           |       |
| Osteopontin     | Kontrol grubu | 65,22    | 74,07          | 87,65           | ,051  |
|                 | Çalışma grubu | 49,42    | 54,39          | 73,35           |       |
| Osteokalsin     | Kontrol grubu | 431,87   | 300,14         | 91,16           | ,004* |
|                 | Çalışma grubu | 330,35   | 362,92         | 69,84           |       |
| LVD             | Kontrol grubu | 42,76    | 3,21           | 81,77           | ,728  |
|                 | Çalışma grubu | 42,49    | 3,43           | 79,23           |       |
| LVS             | Kontrol grubu | 26,05    | 3,33           | 78,58           | ,597  |
|                 | Çalışma grubu | 26,4     | 3,17           | 82,43           |       |
| IVS             | Kontrol grubu | 8,98     | 1,41           | 83,85           | ,349  |
|                 | Çalışma grubu | 8,75     | 1,33           | 77,15           |       |
| PW              | Kontrol grubu | 8,58     | 1,29           | 86,06           | ,115  |
|                 | Çalışma grubu | 8,3      | 1,54           | 74,94           |       |
| LA              | Kontrol grubu | 32,09    | 3,04           | 86,19           | ,118  |
|                 | Çalışma grubu | 31,35    | 2,91           | 74,81           |       |
| AA              | Kontrol grubu | 28,59    | 2,88           | 83,59           | ,395  |
|                 | Çalışma grubu | 28,23    | 2,9            | 77,41           |       |
| AORT KÖKÜ       | Kontrol grubu | 22,05    | 2,01           | 87,06           | ,070  |
|                 | Çalışma grubu | 21,41    | 1,81           | 73,94           |       |
| SAX-BAZAL       | Kontrol grubu | 20,94    | 3,09           | 90,46           | ,007* |
|                 | Çalışma grubu | 19,59    | 3,12           | 70,54           |       |
| SAX-MID         | Kontrol grubu | 21,95    | 3,42           | 89,36           | ,016* |
|                 | Çalışma grubu | 20,62    | 3,86           | 71,64           |       |

|                           |               |        |       |       |       |
|---------------------------|---------------|--------|-------|-------|-------|
| SAX-APEX                  | Kontrol grubu | 23,18  | 4,36  | 85,26 | ,194  |
|                           | Çalışma grubu | 21,97  | 4,25  | 75,74 |       |
| Bazal/Mid/Apex Ortalaması | Kontrol grubu | 22,02  | 2,88  |       | ,006* |
|                           | Çalışma grubu | 20,73  | 2,99  |       |       |
| A4C                       | Kontrol grubu | 22,14  | 3,25  | 90,05 | ,009* |
|                           | Çalışma grubu | 21,01  | 3,09  | 70,95 |       |
| A2C                       | Kontrol grubu | 22,22  | 2,77  | 88,73 | ,025* |
|                           | Çalışma grubu | 21,19  | 2,82  | 72,27 |       |
| A3C                       | Kontrol grubu | 21,11  | 2,52  | 82,80 | ,530  |
|                           | Çalışma grubu | 20,62  | 2,86  | 78,20 |       |
| A4C/A2C/A3C Ortalaması    | Kontrol grubu | 21,82  | 2,21  |       | ,014* |
|                           | Çalışma grubu | 20,94  | 2,3   |       |       |
| E DALGASI                 | Kontrol grubu | 83,96  | 18,32 | 76,54 | ,280  |
|                           | Çalışma grubu | 86,4   | 14,39 | 84,46 |       |
| A DALGASI                 | Kontrol grubu | 66,48  | 13,56 | 76,08 | ,227  |
|                           | Çalışma grubu | 68,08  | 10,87 | 84,92 |       |
| SEPTAL E'                 | Kontrol grubu | 14,68  | 3,53  | 82,02 | ,677  |
|                           | Çalışma grubu | 14,45  | 3,22  | 78,98 |       |
| SEPTAL A'                 | Kontrol grubu | 12,04  | 2,45  | 83,15 | ,464  |
|                           | Çalışma grubu | 11,85  | 2,43  | 77,85 |       |
| LATERAL E'                | Kontrol grubu | 18,95  | 4,08  | 86,74 | ,087  |
|                           | Çalışma grubu | 18,04  | 3,41  | 74,26 |       |
| LATERAL A'                | Kontrol grubu | 12,24  | 2,64  | 79,73 | ,832  |
|                           | Çalışma grubu | 12,31  | 2,18  | 81,27 |       |
| LDL                       | Kontrol grubu | 136,96 | 26,43 |       | ,002* |
|                           | Çalışma grubu | 122,81 | 29,42 |       |       |
| AKŞ                       | Kontrol grubu | 84,44  | 8,22  | 78,42 | ,569  |
|                           | Çalışma grubu | 85,33  | 7,61  | 82,58 |       |
| HBA1C                     | Kontrol grubu | 5,06   | 0,3   | 76,96 | ,331  |
|                           | Çalışma grubu | 5,09   | 0,35  | 84,04 |       |

\*p<0,05 ve \*\*Bağımsız Örneklem T testi

Çalışma gruplarına göre katılımcıların klinik özelliklerine ait ölçüm ortalamalarının karşılaştırılması için varsayımlar kontrol edilmiş, Bağımsız Örneklem T testleri ve Mann Whitney U testleri yapılmıştır. Analizler sonucunda çalışma gruplarına göre Osteokalsin, Sax-Bazal, Sax-Mid, Sax-Bazal/Mid/Apex ortalaması, A4C, A2C, A4C/A2C/A3C ölçüm ortalaması ve LDL ölçüm ortalamaları arasında istatistiksel

olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Anlamlı bulunan tüm klinik bulgulara kontrol grubunun ortalamalarının deney grubunun ortalamalarından yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Çalışma gruplarına göre Osteoprotegerin, Osteopontin, LVD, LVS, IVS, PW, LA, AA, Aort kökü, Sax-Apex, A3C, E dalgası, A dalgası, SeptalE, Septal A, Lateral E, Lateral A, AKŞ ve HBA1C ölçüm ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar elde edilmemiştir ( $p>0,05$ ).

**Tablo9-Cinsiyetlere göre kişilerin klinik özelliklerine ait ortalamalarının karşılaştırılması**

| Değişkenler               | Cinsiyet | N   | Ortalama | Standart Sapma | Sıra Ortalaması | P     |
|---------------------------|----------|-----|----------|----------------|-----------------|-------|
| Osteoprotegerin           | Kadın    | 114 | 0,78     | 0,42           | 82,35           | ,427  |
|                           | Erkek    | 46  | 0,75     | 0,3            | 75,92           |       |
| Osteopontin               | Kadın    | 114 | 35,97    | 40,1           | 63,17           | ,000* |
|                           | Erkek    | 46  | 110,24   | 83,62          | 123,45          |       |
| Osteokalsin               | Kadın    | 114 | 386,49   | 374,5          | 78,51           | ,393  |
|                           | Erkek    | 46  | 367,77   | 214,69         | 85,42           |       |
| SAX-BAZAL                 | Kadın    | 114 | 20,66    | 3,28           | 86,63           | ,008* |
|                           | Erkek    | 46  | 19,28    | 2,67           | 65,30           |       |
| SAX-MID                   | Kadın    | 114 | 21,43    | 3,86           | 81,80           | ,576  |
|                           | Erkek    | 46  | 20,92    | 3,25           | 77,27           |       |
| SAX-APEX                  | Kadın    | 114 | 22,78    | 4,38           |                 | ,337  |
|                           | Erkek    | 46  | 22,05    | 4,21           |                 |       |
| Bazal/Mid/Apex Ortalaması | Kadın    | 114 | 21,62    | 3,11           |                 | ,097  |
|                           | Erkek    | 46  | 20,75    | 2,62           |                 |       |
| A4C                       | Kadın    | 114 | 22,06    | 3,16           | 87,86           | ,002* |
|                           | Erkek    | 46  | 20,36    | 3,03           | 62,25           |       |
| A2C                       | Kadın    | 114 | 21,78    | 2,96           | 83,30           | ,228  |
|                           | Erkek    | 46  | 21,5     | 2,52           | 73,55           |       |
| A3C                       | Kadın    | 114 | 21,24    | 2,78           |                 | ,005* |
|                           | Erkek    | 46  | 19,93    | 2,25           |                 |       |
| A4C/A2C/A3C Ortalaması    | Kadın    | 114 | 21,69    | 2,31           |                 | ,006* |
|                           | Erkek    | 46  | 20,6     | 2,08           |                 |       |
| LDL                       | Kadın    | 114 | 127,42   | 28,26          |                 | ,088  |
|                           | Erkek    | 46  | 136      | 29,4           |                 |       |

|       |       |     |       |      |       |      |
|-------|-------|-----|-------|------|-------|------|
| AKŞ   | Kadın | 114 | 84,82 | 7,52 | 79,29 | ,602 |
|       | Erkek | 46  | 85,02 | 8,88 | 83,50 |      |
| HBA1C | Kadın | 114 | 5,08  | 0,31 | 80,21 | ,902 |
|       | Erkek | 46  | 5,07  | 0,38 | 81,21 |      |

\*p<0,05 ve \*\*Bağımsız Örneklem T testi

Araştırmaya katılan kişilerin cinsiyetlerine göre katılımcıların klinik özelliklerine ait ölçüm ortalamalarının karşılaştırılması için varsayımlar kontrol edilmiş, Bağımsız Örneklem T testleri ve Mann Whitney U testleri kullanılmıştır. Analizler sonucunda cinsiyetlere göre Osteopontin, Sax-Bazal, A4C, A3C ve A4C/A2C/A3C ortalaması değişkenlerinin ölçüm ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur (p<0,05). Kadınların Sax-Bazal, A4C, A3C ve A4C/A2C/A3C ortalaması değişkenlerinin ortalamalarının erkeklerin ortalamalarından daha yüksek olduğu ve erkeklerin Osteopontin ölçüm ortalamasının kadınların Osteopontin ölçüm ortalamasından daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Cinsiyetlere göre Osteoprotegerin, Osteokalsin, Sax-Mid, Sax-Apex, Bazal/Mid/Apex ortalaması, A2C, LDL, AKŞ ve HBA1C ölçüm ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar elde edilmemiştir (p>0,05).

**Tablo10**-Kişilerin klinik özellikleri arasındaki ilişkiler

| Değişkenler     |     | Osteopontin | Osteokalsin | Bazal/Mid/<br>Apex<br>Ortalaması | A4C/A2C/<br>A3C<br>Ortalaması | LDL   | AKŞ   | HBA1C |
|-----------------|-----|-------------|-------------|----------------------------------|-------------------------------|-------|-------|-------|
| Osteoprotegerin | Rho | -,080       | -,049       | ,121                             | ,046                          | ,351  | -,029 | ,062  |
|                 | P   | ,314        | ,537        | ,127                             | ,566                          | ,000* | ,715  | ,438  |
| Osteopontin     | Rho |             | ,117        | -,063                            | -,142                         | ,137  | ,130  | -,034 |
|                 | P   |             | ,141        | ,426                             | ,072                          | ,083  | ,100  | ,673  |
| Osteokalsin     | Rho |             |             | -,088                            | ,099                          | ,101  | -,117 | -,013 |
|                 | P   |             |             | ,271                             | ,215                          | ,203  | ,140  | ,868  |

\*p<0,05 ve \*\*Pearson Korelasyonu

Araştırmaya katılan kişilerin klinik özelliklerine ait ölçümlerinin kendi aralarındaki ilişkilerin incelenmesi için varsayımlar kontrol edilmiştir. Normal dağılım varsayımı karşılanmadığı durumlarda Pearson korelasyonu, karşılanmadığı durumlarda ise

Spearman korelasyonu kullanılmıştır. Analiz sonucuna göre Osteoprotegerin ile LDL ölçümleri arasında,351 korelasyon katsayısı ile pozitif yönlü, orta düzeyli ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

**Tablo11**-Kişilerin demografik özellikleri ile klinik özellikleri arasındaki ilişkiler

| Değişkenler               |     | Yaş   | Boy   | Kilo  | BMI   | Bel Çevresi |
|---------------------------|-----|-------|-------|-------|-------|-------------|
| Osteoprotegerin           | Rho | ,160  | ,080  | ,152  | ,126  | ,159        |
|                           | P   | ,044* | ,314  | ,054  | ,112  | ,044*       |
| Osteopontin               | Rho | ,053  | ,368  | ,402  | ,256  | ,400        |
|                           | P   | ,505  | ,000* | ,000* | ,001* | ,000*       |
| Osteokalsin               | Rho | -,064 | ,105  | ,005  | -,080 | ,005        |
|                           | P   | ,423  | ,185  | ,948  | ,313  | ,952        |
| Bazal/Mid/Apex Ortalaması | Rho | -,008 | -,113 | -,030 | ,037  | -,035       |
|                           | P   | ,924  | ,154  | ,703  | ,642  | ,662        |
| A4C/A2C/A3C Ortalaması    | Rho | -,104 | -,175 | -,217 | -,154 | -,270       |
|                           | P   | ,191  | ,027* | ,006* | ,052  | ,001*       |

\* $p<0,05$  ve \*\*Pearson Korelasyonu

Katılımcıların demografik özellikleri ile klinik özellikleri arasındaki ilişkilerin incelenmesi için varsayımlar kontrol edilmiş ve Spearman korelasyonu uygulanmıştır. Analiz sonucuna göre Osteoprotegerin ölçümü ile yaş arasında,160 korelasyon katsayısı ile pozitif yönlü, çok düşük düzeyli ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Osteoprotegerin ölçümü ile bel çevresi ölçümü arasında,159 korelasyon katsayısı ile pozitif yönlü, çok düşük düzeyli ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki elde edilmiştir ( $p<0,05$ ).

Osteopontin ölçümü ile boy arasında,368 korelasyon katsayısı ile pozitif yönlü, orta düzeyli ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Osteopontin ölçümü ile kilo arasında,402 korelasyon katsayısı ile pozitif yönlü, orta düzeyli ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ( $p<0,05$ ). Osteopontin ölçümü ile BMI arasında,256 korelasyon katsayısı ile pozitif yönlü, düşük düzeyli ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki belirlenmiştir ( $p<0,05$ ). Osteopontin ölçümü ile bel çevresi ölçümü arasında,400 korelasyon katsayısı ile pozitif yönlü, orta düzeyli ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

A4C/A2C/A3C ölçüm ortalaması ile boy arasında -,175 korelasyon katsayısı ile negatif yönlü, çok düşük düzeyli ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ( $p<0,05$ ). A4C/A2C/A3C ölçüm ortalaması ile kilo arasında -,217 korelasyon katsayısı ile negatif yönlü, düşük düzeyli ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki belirlenmiştir ( $p<0,05$ ). A4C/A2C/A3C ölçüm ortalaması ile bel çevresi ölçümü arasında -,270 korelasyon katsayısı ile negatif yönlü, düşük düzeyli ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

**Tablo12-**Deney grubunda bulunan kişilerin cinsiyetlere göre klinik özelliklerine ait ortalamalarının karşılaştırılması

| Değişkenler               | Cinsiyet | N  | Ortalama | Standart Sapma | Sıra Ortalaması | P     |
|---------------------------|----------|----|----------|----------------|-----------------|-------|
| Osteoprotegerin           | Kadın    | 60 | 0,75     | 0,43           | 39,21           | ,389  |
|                           | Erkek    | 20 | 0,84     | 0,38           | 44,38           |       |
| Osteopontin               | Kadın    | 60 | 31,45    | 38,88          | 32,76           | ,000* |
|                           | Erkek    | 20 | 103,31   | 59,41          | 63,73           |       |
| Osteokalsin               | Kadın    | 60 | 336,04   | 404,31         | 39,23           | ,398  |
|                           | Erkek    | 20 | 313,28   | 199,06         | 44,30           |       |
| SAX-BAZAL                 | Kadın    | 60 | 19,93    | 3,27           |                 | ,094  |
|                           | Erkek    | 20 | 18,58    | 2,44           |                 |       |
| SAX-MID                   | Kadın    | 60 | 20,74    | 3,97           | 41,10           | ,689  |
|                           | Erkek    | 20 | 20,26    | 3,57           | 38,70           |       |
| SAX-APEX                  | Kadın    | 60 | 22,07    | 4,16           |                 | ,712  |
|                           | Erkek    | 20 | 21,67    | 4,61           |                 |       |
| Bazal/Mid/Apex Ortalaması | Kadın    | 60 | 20,91    | 2,98           |                 | ,336  |
|                           | Erkek    | 20 | 20,17    | 3,03           |                 |       |
| A4C                       | Kadın    | 60 | 21,37    | 3,2            |                 | ,065  |
|                           | Erkek    | 20 | 19,9     | 2,51           |                 |       |
| A2C                       | Kadın    | 60 | 21,42    | 3,04           |                 | ,205  |
|                           | Erkek    | 20 | 20,49    | 1,91           |                 |       |
| A3C                       | Kadın    | 60 | 20,93    | 2,78           |                 | ,087  |
|                           | Erkek    | 20 | 19,67    | 2,96           |                 |       |
| A4C/A2C/A3C Ortalaması    | Kadın    | 60 | 21,24    | 2,36           |                 | ,039* |
|                           | Erkek    | 20 | 20,02    | 1,87           |                 |       |
| LDL                       | Kadın    | 60 | 119,62   | 29,12          |                 | ,093  |
|                           | Erkek    | 20 | 132,4    | 28,93          |                 |       |

|       |       |    |       |      |       |      |
|-------|-------|----|-------|------|-------|------|
| AKŞ   | Kadın | 60 | 85,75 | 7,07 | 41,84 | ,370 |
|       | Erkek | 20 | 84,05 | 9,13 | 36,48 |      |
| HBA1C | Kadın | 60 | 5,11  | 0,32 | 40,86 | ,810 |
|       | Erkek | 20 | 5,06  | 0,43 | 39,43 |      |

\*p<0,05 ve \*\*Bağımsız Örneklem T testi

Deney grubunda yer alan kişilerin cinsiyetlerine göre klinik özelliklerine ait ölçüm ortalamalarının karşılaştırılması için varsayımlar kontrol edilmiş, Bağımsız Örneklem T testleri ve Mann Whitney U testleri gerçekleştirilmiştir. Analizler sonucunda cinsiyetlere göre Osteopontin ve A4C/A2C/A3C ortalaması değişkenlerinin ölçüm ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur (p<0,05). Erkeklerin Osteopontin ölçüm ortalamasının kadınların Osteopontin ölçüm ortalamasından daha yüksek olduğu ve kadınların A4C/A2C/A3C ortalaması değişkeninin ortalamalarının erkeklerin ortalamalarından daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Cinsiyetlere göre Osteoprotegerin, Osteokalsin, Sax-Bazal, Sax-Mid, Sax-Apex, Bazal/Mid/Apex ortalaması, A2C, A4C, A3C, LDL, AKŞ ve HBA1C ölçüm ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar elde edilmemiştir (p>0,05).

**Tablo13**-Deney grubunda bulunan kişilerin klinik özellikleri arasındaki ilişkiler

| Değişkenler                  |     | Osteopontin | Osteokalsin | Bazal/Mid/<br>Apex<br>Ortalaması | A4C/A2C/<br>A3C<br>Ortalaması | LDL     | AKŞ   | HBA1C |
|------------------------------|-----|-------------|-------------|----------------------------------|-------------------------------|---------|-------|-------|
| Osteoprotegerin              | Rho | ,128        | -,024       | -,135                            | -,012                         | ,497    | -,089 | ,066  |
|                              | P   | ,259        | ,832        | ,232                             | ,914                          | ,000*   | ,432  | ,560  |
| Osteopontin                  | Rho |             | ,039        | ,049                             | -,153                         | ,208    | ,080  | ,053  |
|                              | P   |             | ,731        | ,668                             | ,175                          | ,065    | ,482  | ,644  |
| Osteokalsin                  | Rho |             |             | -,115                            | ,086                          | ,080    | -,268 | ,039  |
|                              | P   |             |             | ,310                             | ,449                          | ,482    | ,016* | ,729  |
| Bazal/Mid/Apex<br>Ortalaması | Rho |             |             |                                  | ,367**                        | -,057** | ,030  | ,103  |
|                              | P   |             |             |                                  | ,001*                         | ,617    | ,792  | ,365  |
| A4C/A2C/A3C<br>Ortalaması    | Rho |             |             |                                  |                               | ,040**  | -,008 | -,128 |
|                              | P   |             |             |                                  |                               | ,726    | ,946  | ,258  |

\*p<0,05 ve \*\*Pearson Korelasyonu

Deney grubunda yer alan kişilerin klinik özelliklerine ait ölçümlerinin kendi aralarındaki ilişkilerin incelenmesi için varsayımlar kontrol edilmiştir. Normal dağılım varsayımı karşılanmadığı durumlarda Pearson korelasyonu, karşılanmadığı durumlarda ise Spearman korelasyonu kullanılmıştır. Analiz sonucuna göre Osteoprotegerin ile LDL ölçümleri arasında ,497 korelasyon katsayısı ile pozitif yönlü, orta düzeyli ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Osteokalsin ile AKŞ ölçümleri arasında -,268 korelasyon katsayısı ile negatif yönlü, düşük düzeyli ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Bazal/Mid/Apex ölçümleri ortalamaları ile A4C/A2C/A3C ölçümleri ortalamaları arasında ,367 korelasyon katsayısı ile pozitif yönlü, orta düzeyli ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki elde edilmiştir ( $p<0,05$ ).

**Tablo14-** Deney grubunda bulunan kişilerin demografik özellikleri ile klinik özellikleri arasındaki ilişkiler

| Değişkenler               |     | Yaş   | Boy     | Kilo  | BMI   | Bel Çevresi |
|---------------------------|-----|-------|---------|-------|-------|-------------|
| Osteoprotegerin           | Rho | ,223  | ,166    | ,179  | ,086  | ,155        |
|                           | P   | ,047* | ,141    | ,113  | ,450  | ,169        |
| Osteopontin               | Rho | ,075  | ,255    | ,448  | ,325  | ,472        |
|                           | P   | ,508  | ,023*   | ,000* | ,003* | ,000*       |
| Osteokalsin               | Rho | -,060 | ,140    | ,020  | -,106 | ,013        |
|                           | P   | ,595  | ,217    | ,859  | ,350  | ,906        |
| Bazal/Mid/Apex Ortalaması | Rho | ,028  | -,232** | -,058 | ,165  | -,039**     |
|                           | P   | ,802  | ,038*   | ,608  | ,144  | ,731        |
| A4C/A2C/A3C Ortalaması    | Rho | -,188 | -,211** | -,180 | -,056 | -,190**     |
|                           | P   | ,094  | ,060    | ,109  | ,621  | ,092        |

\* $p<0,05$  ve \*\*Pearson Korelasyonu

Katılımcıların demografik özellikleri ile klinik özellikleri arasındaki ilişkilerin incelenmesi için varsayımlar kontrol edilmiş, Pearson ve Spearman korelasyonları uygulanmıştır. Analiz sonucuna göre Osteoprotegerin ölçümü ile yaş arasında,223 korelasyon katsayısı ile pozitif yönlü, düşük düzeyli ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p<0,05$ ).



Osteopontin ölçümü ile boy arasında,255 korelasyon katsayısı ile pozitif yönlü, düşük düzeyli ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Osteopontin ölçümü ile kilo arasında,448 korelasyon katsayısı ile pozitif yönlü, orta düzeyli ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ( $p<0,05$ ). Osteopontin ölçümü ile BMİ arasında,325 korelasyon katsayısı ile pozitif yönlü, orta düzeyli ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki belirlenmiştir ( $p<0,05$ ). Osteopontin ölçümü ile bel çevresi ölçümü arasında,472 korelasyon katsayısı ile pozitif yönlü, orta düzeyli ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

**Tablo15-**Deney grubunda bulunan kişilerin ailedeki diyabet öyküsüne göre klinik özelliklerine ait ortalamalarının karşılaştırılması

| Değişkenler     | Diyabet Öyküsü | N  | Ortalama | Standart Sapma | Sıra Ortalaması | P    |
|-----------------|----------------|----|----------|----------------|-----------------|------|
| Osteoprotegerin | Anne           | 35 | 0,79     | 0,26           | 45,87           | ,145 |
|                 | Baba           | 36 | 0,78     | 0,57           | 37,60           |      |
|                 | Anne ve baba   | 9  | 0,65     | 0,16           | 31,22           |      |
| Osteopontin     | Anne           | 35 | 50,79    | 39,73          | 45,76           | ,105 |
|                 | Baba           | 36 | 48,69    | 58,22          | 38,40           |      |
|                 | Anne ve baba   | 9  | 46,99    | 87,51          | 28,44           |      |
| Osteokalsin     | Anne           | 35 | 343,66   | 366,33         | 40,77           | ,846 |
|                 | Baba           | 36 | 293,84   | 228,69         | 41,28           |      |
|                 | Anne ve baba   | 9  | 424,62   | 696,22         | 36,33           |      |
| SAX-BAZAL       | Anne           | 35 | 19,16    | 3,09           | 36,67           | ,382 |
|                 | Baba           | 36 | 19,78    | 3,24           | 42,64           |      |
|                 | Anne ve baba   | 9  | 20,48    | 2,83           | 46,83           |      |
| SAX-MID         | Anne           | 35 | 20,33    | 3,6            |                 | ,795 |
|                 | Baba           | 36 | 20,94    | 4,43           |                 |      |
|                 | Anne ve baba   | 9  | 20,44    | 2,23           |                 |      |
| SAX-APEX        | Anne           | 35 | 20,98    | 3,7            |                 | ,186 |
|                 | Baba           | 36 | 22,77    | 4,49           |                 |      |
|                 | Anne ve baba   | 9  | 22,63    | 4,93           |                 |      |
| Bazal/Mid/Apex  | Anne           | 35 | 20,16    | 2,79           |                 | ,330 |

|                        |              |    |        |       |       |      |
|------------------------|--------------|----|--------|-------|-------|------|
| Ortalaması             | Baba         | 36 | 21,16  | 3,31  |       |      |
|                        | Anne ve baba | 9  | 21,19  | 2,14  |       |      |
| A4C                    | Anne         | 35 | 20,89  | 2,83  | 39,77 | ,748 |
|                        | Baba         | 36 | 21     | 3,18  | 39,82 |      |
|                        | Anne ve baba | 9  | 21,47  | 3,98  | 46,06 |      |
| A2C                    | Anne         | 35 | 21,28  | 2,46  |       | ,950 |
|                        | Baba         | 36 | 21,15  | 2,77  |       |      |
|                        | Anne ve baba | 9  | 20,96  | 4,36  |       |      |
| A3C                    | Anne         | 35 | 20,69  | 3,14  | 41,17 | ,740 |
|                        | Baba         | 36 | 20,38  | 2,74  | 38,69 |      |
|                        | Anne ve baba | 9  | 21,3   | 2,33  | 45,11 |      |
| A4C/A2C/A3C Ortalaması | Anne         | 35 | 20,95  | 2,36  | 40,09 | ,813 |
|                        | Baba         | 36 | 20,84  | 2,05  | 39,74 |      |
|                        | Anne ve baba | 9  | 21,24  | 3,19  | 45,17 |      |
| LDL                    | Anne         | 35 | 123,94 | 30,18 | 41,61 | ,481 |
|                        | Baba         | 36 | 124,61 | 29,85 | 41,63 |      |
|                        | Anne ve baba | 9  | 111,22 | 24,59 | 31,67 |      |
| AKŞ                    | Anne         | 35 | 85,26  | 8,48  | 41,06 | ,796 |
|                        | Baba         | 36 | 85     | 7,26  | 38,94 |      |
|                        | Anne ve baba | 9  | 86,89  | 5,71  | 44,56 |      |
| HBA1C                  | Anne         | 35 | 5,17   | 0,36  |       | ,198 |
|                        | Baba         | 36 | 5,02   | 0,35  |       |      |
|                        | Anne ve baba | 9  | 5,12   | 0,25  |       |      |

\*p<0,05 ve \*\*\*Anova testi

Deney grubunda yer alan kişilerin ailelerindeki diyabet öykülerine göre klinik özelliklerine ait ölçüm ortalamalarının karşılaştırılması için varsayımlar kontrol edilmiş, Anova testleri ve Kruskal Wallis testleri gerçekleştirilmiştir. Analizler sonucunda tüm klinik ölçümler için ailedeki diyabet öykülerine göre ölçümlere ait ortalamalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar elde edilmemiştir (p>0,05).

**Tablo16-**Erkekler için çalışma gruplarına göre klinik özelliklerine ait ortalamalarının karşılaştırılması

| Değişkenler               | Grup          | Ortalama | Standart Sapma | Sıra Ortalaması | p    |
|---------------------------|---------------|----------|----------------|-----------------|------|
| Osteoprotegerin           | Kontrol grubu | 0,68     | 0,21           | 21,19           | ,184 |
|                           | Çalışma grubu | 0,84     | 0,38           | 26,50           |      |
| Osteopontin               | Kontrol grubu | 115,58   | 99,17          | 23,42           | ,965 |
|                           | Çalışma grubu | 103,31   | 59,41          | 23,60           |      |
| Osteokalsin               | Kontrol grubu | 409,69   | 220,56         | 26,15           | ,126 |
|                           | Çalışma grubu | 313,28   | 199,06         | 20,05           |      |
| Bazal/Mid/Apex Ortalaması | Kontrol grubu | 21,21    | 2,20           | 25,21           | ,324 |
|                           | Çalışma grubu | 20,17    | 3,03           | 21,28           |      |
| A4C/A2C/A3C Ortalaması    | Kontrol grubu | 21,04    | 2,16           | 26,67           | ,067 |
|                           | Çalışma grubu | 20,02    | 1,87           | 19,38           |      |

Erkekler için çalışma gruplarına göre katılımcıların klinik özelliklerine ait ölçüm ortalamalarının karşılaştırılması için varsayımlar kontrol edilmiş ve Mann Whitney U testleri yapılmıştır. Analizler sonucunda çalışma gruplarına göre Osteoprotegerin, Osteopontin, Osteokalsin, Sax-Bazal/Mid/Apex ortalaması ve A4C/A2C/A3C ölçüm ortalaması ölçüm ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar elde edilmemiştir ( $p>0,05$ ).

## 5.TARTIŞMA

Çalışmamıza 1. Derece yakınında T2DM tanısı olan olgular ile 1. Derece yakınında T2DM tanısı olmayan toplam 160 sağlıklı olgu alındı.2 grup arasında Osteoprotegerin, Osteokalsin ve Osteopontin serum düzeyleri açısından fark olup olmadığı incelendi. Ayrıca 2 gruba subklinik myokard disfonksiyonu göstergesi olan speckle tracking ekokardiyografi yapılarak erken myokard disfonksiyonu olup olmaması açısından değerlendirildi. Tüm bakılan parametreler sonucunda çalışma grubu ile kontrol grubu arasında molekül düzeyleri ve ekokardiyografik bulgularda fark olup olmadığı değerlendirildi. Ayrıca molekül düzeylerinin ekokardiyografik veriler ile korelasyonu ve subklinik miyokardiyal disfonksiyonu öngörmede kullanılabilirliği değerlendirildi. Tüm bunların yanında tanımlayıcı faktörler (yaş, boy, kilo, BMI, Cinsiyet), LDL, AKŞ, HbA1C ile vasküler moleküller ve STE verileri arasında korelasyon olup olmadığı da incelendi.

Yapılan çalışmalarda artmış Osteoprotegerin, Osteokalsin ve düşük Osteopontin düzeyleri ile arteriyel sertlik ve vasküler kalsifikasyon arasında ilişki saptanmıştır. Arteriyel sertlik ve vasküler kalsifikasyon, Serum OPG ve OPN düzeyi ile pozitif korelasyon gösterirken osteokalsin düzeyi ile negatif korelasyon göstermektedir(153).

STE son zamanlarda rutin 2 boyutlu sonogramlarda tanımlanan noktaların hareketini analiz ederek miyokard fonksiyonunu doğru bir şekilde değerlendirmek için nicel bir ekokardiyografi tekniği olarak ortaya çıkmıştır. Geleneksel ekokardiyografi’de LVEF’de düşüş, yeterli miyokardiyal disfonksiyon meydana geldiğinde görülür ve bu durum aslında miyokardiyal disfonksiyon gelişiminde nispeten geç bir aşamayı temsil eder. Bu nedenle miyokardiyal disfonksiyonun subklinik aşamada saptanması amacı ile STE’nin geleneksel ekokardiyografiye karşı üstün olduğu saptanmıştır (152). Podgorski ve ark. larının arteriyel sertliğin değerlendirilmesinde nabız, dalga hızı, ve konvansiyonel sonografik

ateroskleroz belirteçleri ile karşılaştırma yaptığı çalışmada STE'nin arteriyel sertliğin değerlendirilmesi için güvenilir bir yöntem olduğu belirtilmiştir (154).

Çalışmamızda katılımcıların yaş ortalaması 37,9, boy ortalaması 1,66 m, vücut ağırlığı ortalaması 65,5 kg, BMI 22,8 kg/m<sup>2</sup> ve bel çevresi ortalaması 74,7 cm olarak saptanmış olup en genç ve en yaşlı hastamız 24 ve 64 yaşlarında idi. Sanchez ve ark.larının serum osteokalsin seviyeleri ile kardiyovasküler risk faktörlerinin değerlendirildiği 70 T2DM hastası, 70 kontrol grubu alınan çalışmada alınan hastaların yaş ortalaması 52.9 olarak saptanmıştır(155). Bizim çalışmamızda da yaş ilerledikçe artan olası ek komorbidite riski nedeniyle en yaşlı hastamız 64 yaşındadır.

Çalışmamızda katılımcıların %28,7'si erkek, %71,2'si kadın olup iki grup arasındaki cinsiyet dağılımları homojendir. Osteoprotegerin, osteokalsin ve ostopontin ile yapılan çalışmalarda genellikle postmenopozal kadın ve erkek katılımcıların tercih edildiği görülmüştür(124, 134). Çalışmamızın dizaynı sağlıklı iki grup karşılaştırması olduğundan, östrojen seviyeleri ile moleküllerimizin etkilenebileceği bilinmesine karşın postmenopozal dönemde DM, prediyabet, dislipidemi veya hipertansiyon gibi dışlama kriterlerimizin görülme sıklığının artması nedeni postmenopozal yeterli sayıda katılımcı çalışmaya dahil edilememiştir. Çalışmamız tek merkezli bir çalışma olduğundan tüm kriterleri karşılayan katılımcı sayımız kısıtlıdır. Bu nedenle çalışmamızda kadın katılımcılarda menopoz durumuna göre bir ayırım yapılamamıştır.

Çalışmamızda çalışma grubu ile kontrol grubu arasında yaş, BMI, bel çevresi, kilo, boy arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. İki grup arasında demografik özelliklerin homojen olması iki grubu karşılaştırmada daha doğru bir sonuç elde etmemize yardımcı olacağı düşünüldü.

Çalışmamızda iki grup arasında HbA<sub>1c</sub> ve AKŞ düzeyleri arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmazken, LDL seviyeleri kontrol

grubunda daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0.002). Ancak sağlıklı bireylerden oluşan katılımcılarımızın hiç birinin LDL değeri 190'ın üzerinde değildi ve hipertansiyon, >65 yaş üzeri olmak ve ailede erken kardiyovasküler hastalık öyküsü gibi risk faktörlerini taşımıyordu. Kontrol grubun en yüksek LDL değeri 186mg/dl, çalışma grubunda en yüksek LDL 179mg/dl dir. Kontrol grubunun LDL ortalaması 136,9, çalışma grubumuzda ise 122,8dir.

Çalışmamızda çalışma grubu ile kontrol grubu arasında osteoprotegerin, osteokalsin ve osteopontin ortalama seviyelerinin kontrol grubunda daha yüksek olduğu saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlılık sadece osteokalsin molekülünde saptanmıştır(p:0.004). Osteokalsinin, OPG ve OPN'ye göre diyabet patofizyolojisinde hormonal olarak direk etkisi bulunmaktadır. Osteokalsinin pankreas beta hücre apoptozisi engellenmesi, insülin sekresyonu ve insülin duyarlılığının artırılması işlevleri bildirilmiştir.

Duan ve ark.larının yaptığı çalışmada bizim çalışmamızın kurgusundan farklı olarak sağlıklı, prediyabetik ve T2DM tanılı bireyler çalışmaya alınmıştır. Prediyabet aşamasında bile OPG seviyelerinin artmaya başladığı gösterilmiştir. En yüksek OPG seviyeleri diyabetik grupta saptanmıştır. Sağlıklı grup ile diğer iki grup arasında istatistiksel anlamlılık mevcuttur(p:0.031) (p<0.001) (156). Secchiero ve ark larının yaptığı çalışmada OPG düzeyi diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda OPG düzeylerinin ortalaması iki grupta birbirine yakın değerlerdedir ve istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. Çalışmamızın kurgusu bu çalışmalardan farklı olup bizim çalışmamız temelde sağlıklı bireylerden oluşmaktadır. Osteoprotegerin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamasının çalışmanın kurgusu ve hasta seçimi kaynaklı olabileceği düşünülmüştür. Çalışmaya alınan katılımcı sayısının artırılması, postmenopozal kadınların seçimi ile olası bir istatistiksel anlamlılık elde edilebileceği düşünüldü.

Sanchez-Enriques ve ark. larının T2DM ve sağlıklı grupta osteokalsin düzeylerinin kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkisinin değerlendirildiği çalışmada diyabetik hasta grubunda sağlıklı gruba göre daha düşük osteokalsin düzeyleri saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0.05$ )(155). Zhou ve ark. larının yaptığı Çinli deneklerde osteokalsin düzeyinin diyabetik ve sağlıklı grupla karşılaştırıldığı bir başka çalışmada da osteokalsin düzeyi diyabetik grupta sağlıklı gruba göre düşük bulunmuştur ( $p:0.003$ )(157). Bizim çalışmamızda da kontrol grubu ile çalışma grubu arasında osteokalsin seviyesi arasında fark mevcuttur ve çalışma grubunda daha düşük saptanmıştır ( $p:0.004$ ). Azalan plazma osteokalsin seviyeleri, arteriyel ve valvüler kalsifikasyon, ateroskleroz ve subklinik ateroskleroz göstergesi olan artmış karotis intima-media kalınlığı ve insülin direnci, T2DM ile ilişkilendirilmiştir. Veriler ışığında osteokalsin kardiyovasküler ve metabolik risk için bir biyobelirteç olarak kullanılabilir mi sorusu gündeme gelmektedir. Bunun için çok daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Takemoto ve ark. larının kültürlenmiş sıçan aortik düz kas hücrelerinde yüksek glikozun osteopontin ekspresyonu üzerindeki etkilerini araştırdığı çalışmada yüksek glikoz konsantrasyonlarının, hücrelerden osteopontin salgılanmasını artırdığı gösterildi(158). Daniele ve ark. larının yaptığı çalışmadan normal glukoz toleranslı bireyler ile diyabetik bireyler arasında osteopontin düzeyleri karşılaştırılmış, osteopontin diyabetik bireylerde sağlıklı gruba göre daha yüksek bulunmuştur ( $p<0.001$ )(142). Bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak kontrol grubunda çalışma grubuna göre osteopontin düzeyleri daha yüksek gelmiştir, istatistiksel anlamlılık bulunmamaktadır. Ancak bizim çalışmamızın tamamen sağlıklı bireyler arasında olduğu akıldan çıkarılmamalıdır. Literatürde OPN ile fareler üzerinde yapılmış çokça çalışma olmasına karşın diyabetik, prediyabetik ve sağlıklı insan OPN düzeylerinin karşılaştırıldığı çok çalışma yoktur. OPN düzeylerinin diyabet ve diyabetin komplikasyonlarının öngördürücülüğü açısından yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Literatürde osteoprotegerin, osteokalsin veya osteopontinle ilişkili sağlıklı iki grubun birebir karşılaştırıldığı başka bir çalışma bulunamamıştır.

Çalışmamızda çalışma grubu ile kontrol grubu arasında ekokardiyografi bulguları karşılaştırılmış olup bazal, mid ve apex longitudinal strain verileri incelendi. Bazal ve mid verilerinde çalışma grubunda değerlerin daha düşük, kontrol grubunda daha yüksek olduğu görüldü(p:0.007)(p:0.016). Apex değerinde ise sayısal farklılık olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık yoktur. Longitudinal bazal-mid-apex strain ortalamasında ise hem sayısal hem de istatistiksel fark saptandı(p:0.006).Yine bakılan STE incelemesinde sirkumferansiyel strain değerlerinde ve ortalamaları arasında sayısal olarak farklar mevcuttu. İstatistiksel fark A4C, A2C ve A4C/A2C/A3C değerlerinin ortalamasında mevcuttu (p:0.009)(p:0.025)(p:0.014). Nakai ve ark. larının yaptığı çalışmada diyabetik hastalarla kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Karşılaştırmada STE yapılan iki grupta longitudinal strain verileri arasında çalışmamıza benzer şekilde bazal , mid, apex segmentlerinde yapılan ölçümlerde ve ölçümlerin ortalamasında sayısal farklılık saptanmıştır(p:0.001). Yine aynı çalışmada circumferential strain değerlerine bakıldığında A4C/A2C/A3C ortalama değerinde istatistiksel anlamlılık saptanmıştır (p<0005)(159). Ayrıca Fonseca ve ark. larının 28 T2DM 31 kontrol grubundan oluşan çalışmasında STE sonuçları karşılaştırıldığında diyabetik grupta longitudinal ve circumferential strain değerleri ve strain ortalamaları kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır ve istatistiksel anlamlılık mevcuttur(p<0.001) (160).

Nakai ve ark.larının yaptığı çalışmada T2DM, kardiyovasküler hastalıkların oluşumu açısından risk faktörü olarak görülmektedir. Biz ise çalışmamızda katılımcılarda diyabeti tamamen dışladıktan sonra 1. Derece yakınında T2DM tanısı olan sağlıklı bireyler ile olmayan sağlıklı bireyleri gruplandırdık. Bu 2 grup arasında STE’de A4C/A2C/A3C ortalama değerleri arasında anlamlı istatistiksel farklılık olması bize,



bireyler sağlıklı olsa dahi, anne ve/veya babada T2DM tanısı olması bireylerin erken submiyokard disfonksiyon açısından risk altında olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamıza katılan toplam olguların 46'si erkek 114'u kadın idi. Çalışma grubumuz ise 20 erkek 60 kadın bireyden oluşmaktadır. Çalışmaya katılan tüm bireylerdeki ve çalışma grubumuzdaki bireylerin osteoprotegerin, osteokalsin ve osteopontin düzeyinin cinsiyetler ile ilişkisi incelendi. Yapılan değerlendirmede osteopontin düzeyi erkek cinsiyetli katılımcılarda hem sayısal hem de istatistiksel olarak anlamlı yükseklik göstermiştir( $p:0,00$ ) ( $p:0,00$ ). Wang ve ark. ları 249 katılımcının olduğu OPN düzeylerinin nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı(NASH) olan T2DM, NASH olmayan T2DM, sağlıklı ve T2DM olmayan NASH tanılı bireyler arasında değerlendirildiği çalışmadan NASH tanılı bireylerde erkeklerde OPN daha yüksek bulunmuşken, diğer grupların birbiri ile karşılaştırılmasında kadın ve erkekler arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir(161) Wang ve ark.larının çalışmasından farklı olarak biz erkek cinsiyette OPN düzeylerini yüksek ve istatistiksel anlamlı bulduk. Bunun nedeni çalışma dizaynı, çalışmalardaki katılımcı sayısı ve çalışmaya alınan kadın/erkek oranı kaynaklı olabileceği düşünüldü.

Çalışmamıza katılan tüm bireylerin cinsiyetler arası karşılaştırılmasında STE değerlerinin hepsi erkek cinsiyette daha düşük bulundu. Sax-bazal, A4C, A3C, A4C/A2C/A3C ortalaması istatistiksel olarak anlamlıydı( $p:0,008$ )( $p:0,002$ )( $p:0,005$ )( $p:0,006$ ). Benzer şekilde Kore popülasyonunda Jae-Hyeong Park ve ark.ları tarafından 501 sağlıklı bireyde yapılan çalışmada STE'deki A4C,A3C ve A4C/A2C/A3C Ortalama değerleri cinsiyet açısından istatistiksel olarak erkeklerde anlamlı düşük olarak tespit edilmiştir( $p:0,001$ ) ( $p:0,001$ )( $p:0,001$ )(162). Grootel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da A2C,A3C,A4C erkeklerde daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir ( $p:0,001$ )( $p:0,001$ )( $p<0,001$ )(163). Tüm bu çalışmalar göz önüne alındığında erkek cinsiyeti subklinik myokard disfonksiyonu açısından

değiştirilemez bir risk faktörü olarak değerlendirilebileceği düşünülmüştür, ancak tüm katılımcıların sağlıklı olduğu göz önünde bulundurulursa belki de STE değerinde cinsiyetlere göre farklı sınırlar belirlenmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda kontrol grubu ve çalışma grubundaki tüm olguların alındığı korelasyon analizi yapılmıştır. Yapılan analizde osteoprotegerin, osteokalsin ve osteopontin değerlerinin STE bulguları LDL, AKŞ ve Hba1c ile korelasyonu incelenmiştir. Bu moleküllerden osteoprotegerin ile LDL ölçümleri arasında 0,351 korelasyon katsayısı ile pozitif yönlü, orta düzeyli ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Ayrıca çalışma grubu korelasyon analizinde de LDL ve osteoprotegerin arasında 0,497 korelasyon katsayısı ile pozitif yönlü, orta düzeyli ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p<0,05$ ) LDL seviyeleri ve osteoprotegerin Nabipour ve ark. larının metabolik sendrom ve T2DM'li postmenopozal kadınlarda OPG düzeylerini değerlendirdiği çalışmada OPG LDL ile negatif korele ancak istatistiksel anlamsız bulunmuştur(164). Ayina ve ark. larının yaptığı abdominal obezitesi olan ve olmayan Sahra altı Afrikalı kadınlarda insülin direnci ve kan lipidleri ile ilişkili osteoprotegerin düzeylerinin araştırıldığı çalışmada OPG ile LDL negatif korele ve istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ( $r: -0.535, p: 0.015$ )(165). Ganage ve arkadaşlarının yaptığı dolaşımdaki osteoprotegerin düzeylerinin yaşlanan bir erkek popülasyonunda lipid profili, insülin duyarlılığı, adiponektin ve seks steroidleri ile ilişkisini incelediği çalışmada LDL ve osteoprotegerin arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmedi(166). Bizim çalışmamız bu çalışmalardan farklı olarak tek cinsiyette değil her iki cinsiyetteki LDL seviyelerinin osteoprotegerin ile korelasyonu yapılmıştır. Sonuçlardaki farklılığı hem sağlıklı bireylerin alınmış olması hem de iki cinsiyetin LDL değerlerinin bir arada olması kaynaklı olabileceği düşünüldü.

Osteoprotegerin strain verileri ile pozitif korelasyon gösterirken, osteopontin strain verileri ile negatif korelasyon göstermiştir. Osteokalsinde ise A4C/A2C/A3C ortalaması ile pozitif korelasyon

gösterir iken bazal-mid-apex ortalaması ile negatif korelasyon izlenmiştir, moleküllerin hiç biri ile strain verileri arasında istatistiksel anlamlılık elde edilememiştir.

Kudlacek ve ark. larının sağlıklı yetişkinlerde yaş ile ilişkisinin incelendiği çalışmada yaş arttıkça OPG seviyelerinin arttığı gözlemlenmiştir(167). Khosla ve ark. larının serum OPG düzeyleri hem erkeklerde ( $R= 0.39$ ,  $p<0.001$ ) hem de kadınlarda ( $R= 0.18$ ,  $p<0.01$ ) yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir(168). Biz de çalışmamızda buna benzer şekilde hem tüm katımcıların olduğu osteoprotegerin ölçümü ile yaş arasında bakılan korelasyon analizinde 0,160 korelasyon katsayısı ile pozitif yönlü, çok düşük düzeyli ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulduk( $p<0,05$ ). Benzer şekilde sadece çalışma grubunda bakılan osteoprotegerin ölçümü ile yaş korelasyon analizinde osteoprotegerin ölçümü ile yaş arasında 0,223 korelasyon katsayısı ile pozitif yönlü, düşük düzeyli ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

Ashley ve ark. larının osteoprotegerinin sağlıklı bireylerde obezite ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmada osteoprotegerin seviyeleri ile bel çevresi ( $r = -0.268$ ,  $P < .001$ ) arasında anlamlı negatif bir korelasyon bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise osteoprotegerin ölçümü ile bel çevresi ölçümü arasında 0,159 korelasyon katsayısı ile pozitif yönlü, çok düşük düzeyli ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki elde edilmiştir ( $p<0,05$ ). Ashley ve ark. larının çalışmasında obez hastalar da dahil edilmişken bizim çalışmamızda obezite dışlama kriterlerindendi ve ayrıca çalışmamızda en yüksek bel çevresi kadında en yüksek 83, erkekte 90 idi.

Carbine ve ark. ları bariatrik cerrahi sonrası diyabet remisyonunu öngörmede OPN düzeylerinin incelendiği çalışmada OPN ile BMI ( $r=0,421$ ,  $P=0,011$ ) arasında pozitif korele ve anlamlı bir ilişki bulmuşlardır(169). Biz de benzer şekilde tüm katılımcıların osteopontin ölçümü ile BMI arasındaki korelasyonuna bakıldığında 0,256 korelasyon katsayısı ile pozitif yönlü, düşük düzeyli ve istatistiksel olarak anlamlı bir

sonuç bulduk( $p<0,05$ ). Benzer şekilde çalışma grubunun osteopontin ve BMI korelasyon analizinde de osteopontin ölçümü ile BMI arasında 0,325 korelasyon katsayısı ile pozitif yönlü, orta düzeyli ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki belirlenmiştir( $p<0,05$ ).

Fodor ve ark. larının postmenopozal kadınlarda yaptığı çalışmada osteopontin değerleri ile bel çevresi arasında negatif ve istatistiksel anlamlı sonuç elde edilmiş( $r:-0.22$ ,  $p:0,001$ )(170). Bizim çalışmamızda ise bundan farklı olarak tüm katılımcıların osteopontin ölçümü ile bel çevresi ölçümüne bakıldığı korelasyon analizinde osteopontin ve bel çevresi arasında 0,400 korelasyon katsayısı ile pozitif yönlü, orta düzeyli ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Sadece çalışma grubunda yapılan korelasyon analizinde de benzer şekilde osteopontin ölçümü ile bel çevresi ölçümü arasında 0,472 korelasyon katsayısı ile pozitif yönlü, orta düzeyli ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Bizim çalışmamızda cinsiyet yada menopoiz durumu ayrımı yapılmadan bel çevresi ölçümü ile OPN düzeyleri değerlendirilmiştir.

Sadece çalışma grubu ile yapılan korelasyon analizinde ise osteoprotegerin, osteokalsin ve osteopontin HbA1c, LDL, AKŞ mid-bazal-apex ortalaması ve sirkumferansiyel strain A4C/A2C/A3C ortalamasıyla korelasyonu incelenmiştir. Osteoprotegerin A4C/A2C/A3C ortalaması ve bazal-mid-apex ortalaması ile negatif korelasyon gösterirken, osteopontin A4/A2/A3C ortalaması negatif, bazal-mid-apex ortalaması ile pozitif korelasyon göstermiştir. Osteokalsin ise A4C/A2C/A3C ortalaması ile pozitif korelasyon gösterirken bazal-mid-apex ortalaması ile negatif korelasyon izlenmiştir, moleküllerin hiç biri ile strain verileri arasında istatistiksel anlamlılık elde edilememiştir. Osteoprotegerin beklentimiz yönünde negatif korelasyon gösterirken, osteopontinin A4C/A2C/A3C ortalaması ile negatif korelasyonu, osteokalsinin ise A4C/A2C/A3C ortalaması ile pozitif korelasyonu beklentimiz yönündedir. Ancak daha önce literatürde osteoprotegerin, osteokalsin, osteopontin ile STE bulguları arasında korelasyon analizi

yapılmış birebir çalışma saptanmamıştır. Verilerimizin anlamlılığı açısından ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Im ve ark. larının postmenopozal kadınlarda osteokalsin seviyeleri ile glukoz metabolizmasının incelendiği çalışmada osteokalsin ile açlık kan şekeri arasında negatif istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmıştır ( $r = - 0.219$ ,  $p < 0.001$ )(171). Wang ve ark. larının tip 2 diyabet mellitus hastalarında serum osteokalsin konsantrasyonunun glukoz metabolizması ile ilişkisini incelediği çalışmada da osteokalsin ile açlık kan şekeri arasında negatif korelasyon ve istatistiksel anlam izlenmiştir ( $r:-0,278$   $p:0,027$ )(172). Biz de çalışmamızda osteokalsin ile AKŞ ölçümleri arasında 0,268 korelasyon katsayısı ile negatif yönlü, düşük düzeyli ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptadık ( $p<0,05$ ). Tüm bu veriler osteokalsinin glukoz metabolizmasındaki rolünü destekler niteliktedir.

Çalışma grubundaki kişilerin aile diyabet öyküsüne göre (anne/baba/anne ve baba) klinik özelliklerini karşılaştırdığımızda tüm klinik ölçümler için ailedeki diyabet öykülerine göre ölçümlere ait ortalamalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar elde edilmemiştir ( $p>0,05$ ). Harrison ve ark. larının ailede diyabet öyküsünün incelendiği çalışmaları topladığı derlemede bir çok çalışmada diyabet öyküsü olan kişilerin her iki ebeveynin de sadece bir ebeveyni olanlara göre daha fazla risk taşıdığı görülmüştür(173). Çalışmaların çoğunda bireylerin diyabete ilerleyişi incelenmiştir oysa bizim çalışmamız kesitsel bir çalışmadır ve ileriki dönemde katılımcıların diyabet durumu bilinmemektedir.

Çalışmamız temelde ailede diyabet öyküsüne göre iki sağlıklı grubun karşılaştırılmasından oluşmaktadır. Osteoprotegerin, osteokalsin ve osteopontinin östrojen miktarı ve menopoz durumundan etkilendiği bilinmesine karşın yaş arttıkça artan komorbidite riski, özellikle ailede diyabet öyküsü olanlarda BAG, BGT, prediyabet saptanması, postmenopozal bel çevresi ve BMI artışı nedenli yeterli sayıda sağlıklı birey bulunamaması nedenli menopoz durumu ayrımı yapılmadan

molekül düzeyleri değerlendirilmiştir. Ancak moleküllerin iki grup arasında sağlıklı karşılaştırılmasının yapılabilmesi için erkek bireylerde kontrol ve çalışma grubu arasında moleküler ve A4C/A2C/A3C ortalaması ve bazal-bid-apex ortalamasının karşılaştırılması yapılmıştır. Bu karşılaştırmada osteoprotegerin çalışma grubunda yüksek saptanır iken, osteopontin ve osteokalsin kontrol grubunda yüksek bulunmuştur. A4C/A2C/A3C ortalaması ve bazal-mid-apex ortalaması kontrol grubunda yüksek bulunmuştur. Osteopontin, osteokalsin, A4C/A2C/A3C ortalaması ve bazal-mid-apex ortalaması tüm bireylerde bakılan iki grup ortalaması ile benzer sonuçlar göstermektedir. Bjerre ve ark. larının stabil koroner arter hastalığı olan hastalarda serum OPG ile ilişkili uzun vadeli riski ve diyabetin OPG seviyeleri üzerindeki etkisini inceleyen çalışmada diyabetli KAH katılımcıları, diyabetsiz katılımcılarla karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek serum OPG düzeylerine sahip olduğu bulunmuş ( $p < 0.0001$ )(174).Erkek bireylerde iki grup arasındaki karşılaştırmamızda da buna benzer şekilde sonuçlar elde edilmiş ancak istatistiksel anlamlılık saptanamamıştır.

Literatürde birinci derece akrabalarında T2DM tanılı sağlıklı bireyler ve kontrol grubu şeklinde dizayn edilen ve osteoprotegerin, osteokalsin, osteopontin ile STE bulguları arasında korelasyon analizi yapılmış birebir çalışma bulunmamaktadır. Bu şekilde dizayn edilen ilk çalışma olması nedenli önemlidir.

Çalışmamızda karşılaştırılması yapılan moleküllerimiz olan osteoprotegerin, osteokalsin ve osteopontinin östrojen seviyeleri ve menopozal durumdan etkilendiği bilinmesine karşın tek merkezli kesitsel yürütülen çalışmamızda sağlıklı postmenopozal çalışma kriterlerini karşılayan yeterli sayıda katılımcı olmaması nedenli menopoz durumuna göre ayırım yapılamamıştır.

Postmenopozal kadın bireylerin çalışmaya daha fazla dahil edilememesinin bir nedeni ile yaş ilerledikçe ek komorbiditelerin artması, DM ve prediyabet ihtimalinin artmasıdır.

Sadece erkek bireylerde yapılan iki grup arası analizde hasta sayımız da kısmen literatürdeki benzer çalışmalara göre daha azdı.



## 7.SONUÇ

Literatürde birinci derece akrabalarında T2DM tanılı sağlıklı bireyler ve kontrol grubu şeklinde dizayn edilen ve osteoprotegerin, osteokalsin, osteopontin ile STE bulguları arasında korelasyon analizi yapılmış birebir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda osteokalsin ailede diyabet öyküsü olan grupta daha düşük saptanmıştır. Osteokalsinin pankreatik hücrelerde beta hücre proliferasyonunu artırdığı, insülin sekresyonu ve dokularda insülin duyarlılığını artırdığı bilinmektedir. Oksidatif stresin pankreatik  $\beta$ -hücre apoptozu, diyabet ve kronik komplikasyonların gelişimi ile ilişkili olduğu düşünülürse, osteokalsinin pankreas  $\beta$ -hücre apoptozunu önleyici mekanizması diyabetin komplikasyonlarındaki rolünü vurgular niteliktedir. Çalışmamızda tamamen sağlıklı bireylerde prediyabet belirtileri dahi gelişmeden sadece ailede DM öyküsü ile osteokalsin seviyeleri düşük bulunmuştur. Bu bireylerin DM öyküsü olmayan gruba göre prediyabet ve diyabete ilerleme ve hatta diyabetin komplikasyonlarına yatkınlık açısından daha çok risk altında olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Osteokalsinin DM ve komplikasyonları açısından erken teşhiste kullanılan bir marker olabilir mi sorusunu gündeme getirmektedir. Bu hipotezin gelişebilmesi adına daha fazla sayıda olgu içeren randomize kontrollü prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Ailede diyabet olan sağlıklı bireylerde longitudinal strain (A4C/A2C/A3C ortalaması) ve sirkumferensiyal (bazal-mid-apex ortalaması) strain ortalaması diyabet öyküsü olmayanlara göre daha düşük bulunmuş olup diyabet öyküsünün bireyde diyabet kliniği ortaya çıkmadan da kardiyak fonksiyonları etkileyebileceği düşünülmüştür. Çalışmamızın sonuçları ve literatür verileri göz önüne alındığında ailede diyabet öyküsü olanların hastalık gelişmeden de diyabet öyküsü olmayan gruba göre kardiyak açıdan daha fazla risk altında olabileceğini gündeme gelmiştir.



## 7.KAYNAKÇA

1. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, et al. Type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease Primers*. 2015;1(1):15019.
2. Laakso M, Lehto S. Epidemiology of risk factors for cardiovascular disease in diabetes and impaired glucose tolerance. *Atherosclerosis*. 1998;137:S65-S73.
3. Haffner SM, Lehto S, Rönkämaa 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. *New England journal of medicine*. 1998;339(4):229-34.
4. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D, Group TMRFITR. Diabetes, Other Risk Factors, and 12-Yr Cardiovascular Mortality for Men Screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993;16(2):434-44.
5. Taskinen M-R. Diabetic dyslipidemia. *Atherosclerosis Supplements*. 2002;3(1):47-51.
6. Haffner SM. Insulin resistance, inflammation, and the prediabetic state. *The American Journal of Cardiology*. 2003;92(4, Supplement 1):18-26.
7. Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic Subclinical Inflammation as Part of the Insulin Resistance Syndrome. *Circulation*. 2000;102(1):42-7.
8. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension*. 2001;37(4):1053-9.
9. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms. *Canadian Journal of Cardiology*. 2018;34(5):575-84.
10. Haffner SM. Relationship of metabolic risk factors and development of cardiovascular disease and diabetes. *Obesity*. 2006;14(S6):121S-7S.
11. Piché M-E, Tchernof A, Després J-P. Obesity phenotypes, diabetes, and cardiovascular diseases. *Circulation research*. 2020;126(11):1477-500.
12. Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*. 2009;5(3):150-9.
13. Gæde P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving H-H, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(5):383-93.
14. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *The Journal of clinical investigation*. 2000;106(4):453-8.
15. Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, Aguayo C, Salomon C, Zuñiga FA. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovascular diabetology*. 2018;17(1):1-14.
16. Weijnen CF, Rich SS, Meigs JB, Krolewski AS, Warram JH. Risk of diabetes in siblings of index cases with Type 2 diabetes: implications for genetic studies. *Diabetic Medicine*. 2002;19(1):41-50.
17. Brown AE, Walker M. Genetics of insulin resistance and the metabolic syndrome. *Current cardiology reports*. 2016;18(8):1-8.

18. Lin H-F, Boden-Albala B, Juo S, Park N, Rundek T, Sacco R. Heritabilities of the metabolic syndrome and its components in the Northern Manhattan Family Study. *Diabetologia*. 2005;48(10):2006-12.
19. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-607.
20. Shaw J, Purdie D, Neil H, Levy J, Turner R. The relative risks of hyperglycaemia, obesity and dyslipidaemia in the relatives of patients with Type II diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1999;42(1):24-7.
21. Dash DK, Choudhury AK, Singh M, Mangaraj S, Mohanty BK, Baliarsingha AK. Effect of parental history of diabetes on markers of inflammation, insulin resistance and atherosclerosis in first degree relatives of patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2018;12(3):285-9.
22. Vega D, Maalouf NM, Sakhaee K. The role of receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B (RANK)/RANK ligand/osteoprotegerin: clinical implications. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(12):4514-21.
23. Rochette L, Meloux A, Rigal E, Zeller M, Cottin Y, Vergely C. The role of osteoprotegerin and its ligands in vascular function. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(3):705.
24. Jansson AM, Hartford M, Omland T, Karlsson T, Lindmarker P, Herlitz J, et al. Multimarker risk assessment including osteoprotegerin and CXCL16 in acute coronary syndromes. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2012;32(12):3041-9.
25. Kiechl S, Werner P, Knoflach M, Furtner M, Willeit J, Schett G. The osteoprotegerin/RANK/RANKL system: a bone key to vascular disease. *Expert review of cardiovascular therapy*. 2006;4(6):801-11.
26. Ueland T, Yndestad A, Øie E, Florholmen G, Halvorsen B, Frøland SS, et al. Dysregulated osteoprotegerin/RANK ligand/RANK axis in clinical and experimental heart failure. *Circulation*. 2005;111(19):2461-8.
27. Rochette L, Meloux A, Rigal E, Zeller M, Cottin Y, Vergely C. The role of osteoprotegerin in the crosstalk between vessels and bone: Its potential utility as a marker of cardiometabolic diseases. *Pharmacology & therapeutics*. 2018;182:115-32.
28. Van Campenhout A, Golledge J. Osteoprotegerin, vascular calcification and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2009;204(2):321-9.
29. Dutka M, Bobiński R. Osteoprotegerin—is it only a cardiovascular risk marker? *Przegląd Lekarski*. 2016;73(9):667-70.
30. Anand DV, Lahiri A, Lim E, Hopkins D, Corder R. The relationship between plasma osteoprotegerin levels and coronary artery calcification in uncomplicated type 2 diabetic subjects. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(9):1850-7.
31. Hauschka PV, Lian JB, Cole D, Gundberg CM. Osteocalcin and matrix Gla protein: vitamin K-dependent proteins in bone. *Physiological reviews*. 1989;69(3):990-1047.
32. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell*. 2007;130(3):456-69.
33. Ferron M, Hinoi E, Karsenty G, Ducy P. Osteocalcin differentially regulates  $\beta$  cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008;105(13):5266-70.
34. Fernández-Real JM, Izquierdo M, Ortega F, Gorostiaga E, Gomez-Ambrosi J, Moreno-Navarrete JM, et al. The relationship of serum osteocalcin concentration to insulin

secretion, sensitivity, and disposal with hypocaloric diet and resistance training. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*. 2009;94(1):237-45.

35. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Yamauchi M, Kurioka S, Yano S, et al. Serum osteocalcin level is associated with glucose metabolism and atherosclerosis parameters in type 2 diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(1):45-9.

36. Pittas AG, Harris SS, Eliades M, Stark P, Dawson-Hughes B. Association between serum osteocalcin and markers of metabolic phenotype. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(3):827-32.

37. Bao YQ, Zhou M, Zhou J, Lu W, Gao YC, Pan XP, et al. Relationship between serum osteocalcin and glycaemic variability in Type 2 diabetes. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2011;38(1):50-4.

38. Bao Y, Zhou M, Lu Z, Li H, Wang Y, Sun L, et al. Serum levels of osteocalcin are inversely associated with the metabolic syndrome and the severity of coronary artery disease in Chinese men. *Clinical endocrinology*. 2011;75(2):196-201.

39. Reyes-Garcia R, Rozas-Moreno P, Jimenez-Moleon J, Villoslada ML, Garcia-Salcedo J, Santana-Morales S, et al. Relationship between serum levels of osteocalcin and atherosclerotic disease in type 2 diabetes. *Diabetes & metabolism*. 2012;38(1):76-81.

40. Sase SP, Ganu JV, Nagane N. Osteopontin: a novel protein molecule. *Ind Med Gaz*. 2012;146(2012):62-6.

41. Scatena M, Liaw L, Giachelli CM. Osteopontin: a multifunctional molecule regulating chronic inflammation and vascular disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2007;27(11):2302-9.

42. Kahles F, Findeisen HM, Bruemmer D. Osteopontin: A novel regulator at the cross roads of inflammation, obesity and diabetes. *Molecular metabolism*. 2014;3(4):384-93.

43. Hirota S, Imakita M, Kohri K, Ito A, Morii E, Adachi S, et al. Expression of osteopontin messenger RNA by macrophages in atherosclerotic plaques. A possible association with calcification. *The American journal of pathology*. 1993;143(4):1003.

44. Berezin A, Kremzer A. Circulating osteopontin as a marker of early coronary vascular calcification in type two diabetes mellitus patients with known asymptomatic coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2013;229(2):475-81.

45. Kase S, Yokoi M, Saito W, Furudate N, Ohgami K, Kitamura M, et al. Increased osteopontin levels in the vitreous of patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmic research*. 2007;39(3):143-7.

46. Yamaguchi H, Igarashi M, Hirata A, Tsuchiya H, Sugiyama K, Morita Y, et al. Progression of diabetic nephropathy enhances the plasma osteopontin level in type 2 diabetic patients. *Endocrine journal*. 2004;51(5):499-504.

47. Abo El-Asrar M, Ismail EAR, Thabet RA, Kamel AS, NehmedAllah S. Osteopontin as a marker of vasculopathy in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus: Relation to vascular structure. *Pediatric Diabetes*. 2018;19(6):1107-15.

48. Yan X, Sano M, Lu L, Wang W, Zhang Q, Zhang R, et al. Plasma concentrations of osteopontin, but not thrombin-cleaved osteopontin, are associated with the presence and severity of nephropathy and coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovascular Diabetology*. 2010;9(1):1-8.

49. Shirakawa K, Sano M. Osteopontin in Cardiovascular Diseases. *Biomolecules*. 2021;11(7):1047.

50. Perk G, Tunick PA, Kronzon I. Non-Doppler two-dimensional strain imaging by echocardiography—from technical considerations to clinical applications. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2007;20(3):234-43.
51. Notomi Y, Shiota T, Popović ZB, Weaver JA, Oryszak SJ, Greenberg NL, et al. Measurement of ventricular torsion by two-dimensional ultrasound speckle tracking imaging. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(12):2034-41.
52. Tadic M, Ilic S, Cuspidi C, Stojcevski B, Ivanovic B, Bukarica L, et al. Left ventricular mechanics in untreated normotensive patients with type 2 diabetes mellitus: a two- and three-dimensional speckle tracking study. *Echocardiography*. 2015;32(6):947-55.
53. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK. Increased insulin concentrations in nondiabetic offspring of diabetic parents. *New England Journal of Medicine*. 1988;319(20):1297-301.
54. Balletshofer BM, Rittig K, Enderle MD, Volk A, Maerker E, Jacob S, et al. Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance. *Circulation*. 2000;101(15):1780-4.
55. Festa A, D'Agostino Jr R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*. 2000;102(1):42-7.
56. Scuteri A, Tesouro M, Rizza S, Iantorno M, Federici M, Lauro D, et al. Endothelial function and arterial stiffness in normotensive normoglycemic first-degree relatives of diabetic patients are independent of the metabolic syndrome. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2008;18(5):349-56.
57. Giannattasio C, Failla M, Capra A, Scanziani E, Amigoni M, Boffi L, et al. Increased arterial stiffness in normoglycemic normotensive offspring of type 2 diabetic parents. *Hypertension*. 2008;51(2):182-7.
58. Goyal R, Jialal I. *Diabetes mellitus type 2*. 2018.
59. Organization WH. *Classification of diabetes mellitus*. 2019.
60. Derneği TEM. *DIYABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANII, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU 2022*.
61. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, et al. Type 2 diabetes mellitus. *Nature reviews Disease primers*. 2015;1(1):1-22.
62. Association AD. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2021. *Diabetes care*. 2021;44(Supplement 1):S15-S33.
63. Forouhi NG, Wareham NJ. Epidemiology of diabetes. *Medicine*. 2019;47(1):22-7.
64. Glovaci D, Fan W, Wong ND. Epidemiology of diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Current cardiology reports*. 2019;21(4):1-8.
65. Federation ID. *Diabetes Atlas 2021*.
66. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincçag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European journal of epidemiology*. 2013;28(2):169-80.
67. Coşansu G. Diyabet: Küresel bir salgın hastalık. *Okmeydanı Tıp Dergisi*. 2015;31:1-6.
68. Akin S, Bölük C. Prevalence of comorbidities in patients with type-2 diabetes mellitus. *Primary Care Diabetes*. 2020;14(5):431-4.
69. Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2014;37(Supplement\_1):S81-S90.

70. Satman İ İŞ, Yılmaz C, Akalın S, Salman S, Dinçağ N, ve ark. . diabetesmellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu. 9.baskı. . yayınları tevmtd, editor2017.
71. Fletcher B, Gulanick M, Lamendola C. Risk Factors for Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Cardiovascular Nursing*. 2002;16(2):17-23.
72. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *The Lancet*. 2012;379(9833):2279-90.
73. EMRAL R. Other Problems Except Insulin Resistance and Beta Cell Dysfunction in the Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Türkiye Klinikleri*. 2015.
74. Scheen A. Pathophysiology of type 2 diabetes. *Acta Clinica Belgica*. 2003;58(6):335-41.
75. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(17):6275.
76. Patoulas D, Papadopoulos C, Stavropoulos K, Zografou I, Doumas M, Karagiannis A. Prognostic value of arterial stiffness measurements in cardiovascular disease, diabetes, and its complications: The potential role of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2020;22(4):562-71.
77. Stolar M. Glycemic control and complications in type 2 diabetes mellitus. *The American journal of medicine*. 2010;123(3):S3-S11.
78. Lotfy M, Adeghate J, Kalasz H, Singh J, Adeghate E. Chronic complications of diabetes mellitus: a mini review. *Current diabetes reviews*. 2017;13(1):3-10.
79. Papatheodorou K, Banach M, Bekiari E, Rizzo M, Edmonds M. Complications of diabetes 2017. *Hindawi*; 2018.
80. Litwak L, Goh S-Y, Hussein Z, Malek R, Prusty V, Khamseh ME. Prevalence of diabetes complications in people with type 2 diabetes mellitus and its association with baseline characteristics in the multinational A1chieve study. *Diabetology & metabolic syndrome*. 2013;5(1):1-10.
81. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *British journal of clinical pharmacology*. 1999;48(5):643.
82. Girach A, Vignati L. Diabetic microvascular complications—can the presence of one predict the development of another? *Journal of Diabetes and its Complications*. 2006;20(4):228-37.
83. Levene S, Donnelly R. Management of Type 2 Diabetes Mellitus E-Book: A Practical Guide: Elsevier Health Sciences; 2011.
84. Turner R, Holman R, Matthews D, Oakes S, Bassett P, Stratton I, et al. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). VIII. Study design, progress and performance. *Diabetologia*. 1991;34(12).
85. Valencia WM, Florez H. How to prevent the microvascular complications of type 2 diabetes beyond glucose control. *Bmj*. 2017;356.
86. Wang W, Lo AC. Diabetic retinopathy: pathophysiology and treatments. *International journal of molecular sciences*. 2018;19(6):1816.
87. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, Sobrin L, Sun JK, VanderBeek BL, et al. Diabetic retinopathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes care*. 2017;40(3):412-8.

88. Colwell JA. Pharmacological strategies to prevent macrovascular disease in NIDDM. *Diabetes*. 1997;46(Supplement\_2):S131-S4.
89. Taş A, Bayraktar MZ, Üzeyir E, Sobacı G, Uçar M. Diyabetik hastalarda retinopati sıklığı ve risk faktörleri. 2005.
90. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes care*. 2012;35(3):556-64.
91. Group AS, Group AES. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(3):233-44.
92. Gross JL, De Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes care*. 2005;28(1):164-76.
93. Mogensen C, Christensen C, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease: with emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes*. 1983;32(Supplement\_2):64-78.
94. Chawla V, Roshan B. Non-proteinuric diabetic nephropathy. *Current diabetes reports*. 2014;14(10):1-3.
95. Samsu N. Diabetic nephropathy: challenges in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *BioMed Research International*. 2021;2021.
96. Iqbal Z, Azmi S, Yadav R, Ferdousi M, Kumar M, Cuthbertson DJ, et al. Diabetic peripheral neuropathy: epidemiology, diagnosis, and pharmacotherapy. *Clinical therapeutics*. 2018;40(6):828-49.
97. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, et al. Diabetic neuropathy. *Nature reviews Disease primers*. 2019;5(1):1-18.
98. Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, Mervaala E, Siitonen O, Uusitupa M. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(2):89-94.
99. Jude E, Eleftheriadou I, Tentolouris N. Peripheral arterial disease in diabetes—a review. *Diabetic medicine*. 2010;27(1):4-14.
100. Association AD. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes care*. 2003;26(12):3333-41.
101. Setacci C, De Donato G, Setacci F, Chisci E. Diabetic patients: epidemiology and global impact. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2009;50(3):263-73.
102. Thiruvoipati T, Kielhorn CE, Armstrong EJ. Peripheral artery disease in patients with diabetes: Epidemiology, mechanisms, and outcomes. *World journal of diabetes*. 2015;6(7):961.
103. Marso SP, Hiatt WR. Peripheral arterial disease in patients with diabetes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(5):921-9.
104. Phipps MS, Jastreboff AM, Furie K, Kernan WN. The diagnosis and management of cerebrovascular disease in diabetes. *Current diabetes reports*. 2012;12(3):314-23.
105. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 1999;100(10):1134-46.
106. Air EL, Kissela BM. Diabetes, the metabolic syndrome, and ischemic stroke: epidemiology and possible mechanisms. *Diabetes care*. 2007;30(12):3131-40.

107. Boden-Albala B, Sacco RL, Lee H-S, Grahame-Clarke C, Rundek T, Elkind MV, et al. Metabolic syndrome and ischemic stroke risk: Northern Manhattan Study. *Stroke*. 2008;39(1):30-5.
108. HYVarinen M, Qiao Q, Tuomilehto J, Laatikainen T, Heine RJ, Stehouwer CD, et al. Hyperglycemia and stroke mortality: comparison between fasting and 2-h glucose criteria. *Diabetes care*. 2009;32(2):348-54.
109. Zhou H, Zhang X, Lu J. Progress on diabetic cerebrovascular diseases. *Bosnian journal of basic medical sciences*. 2014;14(4):185.
110. Ali MK, Narayan KV, Tandon N. Diabetes & coronary heart disease: current perspectives. *The Indian journal of medical research*. 2010;132(5):584.
111. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart disease and stroke statistics—2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12):e67-e492.
112. Moss SE, Klein R, Klein B. Cause-specific mortality in a population-based study of diabetes. *American journal of public health*. 1991;81(9):1158-62.
113. Matheus ASdM, Tannus LRM, Cobas RA, Palma CCS, Negrato CA, Gomes MdB. Impact of diabetes on cardiovascular disease: an update. *International journal of hypertension*. 2013;2013.
114. El-Osta A, Brasacchio D, Yao D, Pocai A, Jones PL, Roeder RG, et al. Transient high glucose causes persistent epigenetic changes and altered gene expression during subsequent normoglycemia. *The Journal of experimental medicine*. 2008;205(10):2409-17.
115. Ford ES, Zhao G, Li C. Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(13):1310-7.
116. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *New England journal of medicine*. 2008;359(15):1577-89.
117. Martín-Timón I, Sevillano-Collantes C, Segura-Galindo A, del Cañizo-Gómez FJ. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: have all risk factors the same strength? *World journal of diabetes*. 2014;5(4):444.
118. Simonet W, Lacey D, Dunstan C, Kelley M, Chang M-S, Lüthy R, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*. 1997;89(2):309-19.
119. Min H, Morony S, Sarosi I, Dunstan CR, Capparelli C, Scully S, et al. Osteoprotegerin reverses osteoporosis by inhibiting endosteal osteoclasts and prevents vascular calcification by blocking a process resembling osteoclastogenesis. *The Journal of experimental medicine*. 2000;192(4):463-74.
120. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes & development*. 1998;12(9):1260-8.
121. Price PA, June HH, Buckley JR, Williamson MK. Osteoprotegerin inhibits artery calcification induced by warfarin and by vitamin D. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2001;21(10):1610-6.
122. Malyankar UM, Scatena M, Suchland KL, Yun TJ, Clark EA, Giachelli CM. Osteoprotegerin is an  $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ -induced, NF- $\kappa\text{B}$ -dependent survival factor for endothelial cells. *Journal of Biological Chemistry*. 2000;275(28):20959-62.

123. Browner WS, Lui L-Y, Cummings SR. Associations of serum osteoprotegerin levels with diabetes, stroke, bone density, fractures, and mortality in elderly women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(2):631-7.
124. Schoppet M, Sattler AM, Schaefer JR, Herzum M, Maisch B, Hofbauer LC. Increased osteoprotegerin serum levels in men with coronary artery disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(3):1024-8.
125. Olesen P, Ledet T, Rasmussen L. Arterial osteoprotegerin: increased amounts in diabetes and modifiable synthesis from vascular smooth muscle cells by insulin and TNF- $\alpha$ . *Diabetologia*. 2005;48(3):561-8.
126. Zoch ML, Clemens TL, Riddle RC. New insights into the biology of osteocalcin. *Bone*. 2016;82:42-9.
127. Ducy P, Desbois C, Boyce B, Pinero G, Story B, Dunstan C, et al. Increased bone formation in osteocalcin-deficient mice. *Nature*. 1996;382(6590):448-52.
128. Mizokami A, Yasutake Y, Gao J, Matsuda M, Takahashi I, Takeuchi H, et al. Osteocalcin induces release of glucagon-like peptide-1 and thereby stimulates insulin secretion in mice. *PloS one*. 2013;8(2):e57375.
129. Mizokami A, Yasutake Y, Higashi S, Kawakubo-Yasukochi T, Chishaki S, Takahashi I, et al. Oral administration of osteocalcin improves glucose utilization by stimulating glucagon-like peptide-1 secretion. *Bone*. 2014;69:68-79.
130. Zhou B, Li H, Liu J, Xu L, Zang W, Wu S, et al. Intermittent injections of osteocalcin reverse autophagic dysfunction and endoplasmic reticulum stress resulting from diet-induced obesity in the vascular tissue via the NF $\kappa$ B-p65-dependent mechanism. *Cell cycle*. 2013;12(12):1901-13.
131. Zhou B, Li H, Xu L, Zang W, Wu S, Sun H. Osteocalcin reverses endoplasmic reticulum stress and improves impaired insulin sensitivity secondary to diet-induced obesity through nuclear factor- $\kappa$ B signaling pathway. *Endocrinology*. 2013;154(3):1055-68.
132. Villafán-Bernal JR, SáNcHEz-ENRíqUEz S, Muñoz-Valle JF. Molecular modulation of osteocalcin and its relevance in diabetes. *International journal of molecular medicine*. 2011;28(3):283-93.
133. Starup-Linde J, Eriksen S, Lykkeboe S, Handberg A, Vestergaard P. Biochemical markers of bone turnover in diabetes patients—a meta-analysis, and a methodological study on the effects of glucose on bone markers. *Osteoporosis International*. 2014;25(6):1697-708.
134. Sheng L, Cao W, Cha B, Chen Z, Wang F, Liu J. Serum osteocalcin level and its association with carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology*. 2013;12(1):1-7.
135. Kim KJ, Kim KM, Park KH, Choi HS, Rhee Y, Lee YH, et al. Aortic calcification and bone metabolism: the relationship between aortic calcification, BMD, vertebral fracture, 25-hydroxyvitamin D, and osteocalcin. *Calcified tissue international*. 2012;91(6):370-8.
136. Yamanouchi D, Takei Y, Komori K. Balanced Mineralization in the Arterial System—Possible Role of Osteoclastogenesis/Osteoblastogenesis in Abdominal Aortic Aneurysm and Stenotic Disease—. *Circulation Journal*. 2012;76(12):2732-7.
137. Yang R, Ma X, Dou J, Wang F, Luo Y, Li D, et al. Relationship between serum osteocalcin levels and carotid intima-media thickness in Chinese postmenopausal women. *Menopause*. 2013;20(11):1194-9.



138. Sodek J, Ganss B, McKee M. Osteopontin. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*. 2000;11(3):279-303.
139. Mazzali M, Kipari T, Ophascharoensuk V, Wesson J, Johnson R, Hughes J. Osteopontin—a molecule for all seasons. *Qjm*. 2002;95(1):3-13.
140. Daniele G, Winnier D, Mari A, Bruder J, Fourcaudot M, Pengou Z, et al. The potential role of the osteopontin-osteocalcin-osteoprotegerin triad in the pathogenesis of prediabetes in humans. *Acta diabetologica*. 2018;55(2):139-48.
141. Maser RE, Lenhard MJ, Pohlig RT, Balagopal PB. Osteopontin and osteoprotegerin levels in type 2 diabetes and their association with cardiovascular autonomic function. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2016;30(3):507-10.
142. Daniele G, Guardado Mendoza R, Winnier D, Fiorentino T, Pengou Z, Cornell J, et al. The inflammatory status score including IL-6, TNF- $\alpha$ , osteopontin, fractalkine, MCP-1 and adiponectin underlies whole-body insulin resistance and hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Acta diabetologica*. 2014;51(1):123-31.
143. Barchetta I, Alessandri C, Bertocchini L, Cimini F, Taverniti L, Di Franco M, et al. Increased circulating osteopontin levels in adult patients with type 1 diabetes mellitus and association with dysmetabolic profile. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(2):187-92.
144. Lyssenko V, Eliasson L, Kotova O, Pilgaard K, Wierup N, Salehi A, et al. Pleiotropic effects of GIP on islet function involve osteopontin. *Diabetes*. 2011;60(9):2424-33.
145. Berglund LM, Lyssenko V, Ladenvall C, Kotova O, Edsfeldt A, Pilgaard K, et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide stimulates osteopontin expression in the vasculature via endothelin-1 and CREB. *Diabetes*. 2016;65(1):239-54.
146. Steitz SA, Speer MY, Curinga G, Yang H-Y, Haynes P, Aebersold R, et al. Smooth muscle cell phenotypic transition associated with calcification: upregulation of Cbfa1 and downregulation of smooth muscle lineage markers. *Circulation research*. 2001;89(12):1147-54.
147. Leali D, Dell'Era P, Stabile H, Sennino B, Chambers AF, Naldini A, et al. Osteopontin (Eta-1) and fibroblast growth factor-2 cross-talk in angiogenesis. *The Journal of Immunology*. 2003;171(2):1085-93.
148. Fitzpatrick L, Severson A, Edwards W, Ingram R. Diffuse calcification in human coronary arteries. Association of osteopontin with atherosclerosis. *The Journal of clinical investigation*. 1994;94(4):1597-604.
149. Srivatsa S, Harrity P, Maercklein P, Kleppe L, Veinot J, Edwards W, et al. Increased cellular expression of matrix proteins that regulate mineralization is associated with calcification of native human and porcine xenograft bioprosthetic heart valves. *The Journal of clinical investigation*. 1997;99(5):996-1009.
150. Icer MA, Gezmen-Karadag M. The multiple functions and mechanisms of osteopontin. *Clinical biochemistry*. 2018;59:17-24.
151. Bansal M, Kasliwal RR. How do I do it? Speckle-tracking echocardiography. *Indian heart journal*. 2013;65(1):117.
152. Mondillo S, Galderisi M, Mele D, Cameli M, Lomoriello VS, Zacà V, et al. Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2011;30(1):71-83.
153. Evrard S, Delanaye P, Kamel S, Cristol J-P, Cavalier E, Arnaud J, et al. Vascular calcification: from pathophysiology to biomarkers. *Clinica chimica acta*. 2015;438:401-14.

154. Podgórski M, Grzelak P, Kaczmarek M, Polgaj M, Łukaszewski M, Stefańczyk L. Feasibility of two-dimensional speckle tracking in evaluation of arterial stiffness: comparison with pulse wave velocity and conventional sonographic markers of atherosclerosis. *Vascular*. 2018;26(1):63-9.
155. Sanchez-Enriquez S, Ballesteros-Gonzalez IT, Villafán-Bernal JR, Pascoe-Gonzalez S, Rivera-Leon EA, Bastidas-Ramirez BE, et al. Serum levels of undercarboxylated osteocalcin are related to cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus and healthy subjects. *World Journal of Diabetes*. 2017;8(1):11.
156. Duan P, Yang M, Wei M, Liu J, Tu P. Serum osteoprotegerin is a potential biomarker of insulin resistance in Chinese postmenopausal women with prediabetes and type 2 diabetes. *International journal of endocrinology*. 2017;2017.
157. Zhou M, Ma X, Li H, Pan X, Tang J, Gao Y, et al. Serum osteocalcin concentrations in relation to glucose and lipid metabolism in Chinese individuals. *European Journal of Endocrinology*. 2009;161(5):723-9.
158. Takemoto M, Yokote K, Yamazaki M, Ridall AL, Butler WT, Matsumoto T, et al. Enhanced expression of osteopontin by high glucose in cultured rat aortic smooth muscle cells. *Biochemical and biophysical research communications*. 1999;258(3):722-6.
159. Nakai H, Takeuchi M, Nishikage T, Lang RM, Otsuji Y. Subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic diabetic patients assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography: correlation with diabetic duration. *European Journal of Echocardiography*. 2009;10(8):926-32.
160. Fonseca CG, Dissanayake AM, Doughty RN, Whalley GA, Gamble GD, Cowan BR, et al. Three-dimensional assessment of left ventricular systolic strain in patients with type 2 diabetes mellitus, diastolic dysfunction, and normal ejection fraction. *The American journal of cardiology*. 2004;94(11):1391-5.
161. Wang C, He M, Peng J, Li S, Long M, Chen W, et al. Increased plasma osteopontin levels are associated with nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cytokine*. 2020;125:154837.
162. Park J-H, Lee J-H, Lee SY, Choi J-O, Shin M-S, Kim M-J, et al. Normal 2-dimensional strain values of the left ventricle: a substudy of the normal echocardiographic measurements in Korean population study. *Journal of cardiovascular ultrasound*. 2016;24(4):285-93.
163. van Grootel RWJ, Kauling RM, Menting ME, McGhie J, Roos-Hesselink JW, van den Bosch AE. Influence of age and sex on left ventricular diastolic strain analysis. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2019;35(3):491-8.
164. Nabipour I, Kalantarhormozi M, Larijani B, Assadi M, Sanjdideh Z. Osteoprotegerin in relation to type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Metabolism*. 2010;59(5):742-7.
165. Ayina Ayina CN, Sobngwi E, Essouma M, Noubiap JJN, Boudou P, Etoundi Ngoa LS, et al. Osteoprotegerin in relation to insulin resistance and blood lipids in sub-Saharan African women with and without abdominal obesity. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2015;7(1):1-4.
166. Gannagé-Yared MH, Fares F, Semaan M, Khalife S, Jambart S. Circulating osteoprotegerin is correlated with lipid profile, insulin sensitivity, adiponectin and sex steroids in an ageing male population. *Clinical endocrinology*. 2006;64(6):652-8.

167. Kudlacek S, Schneider B, Woloszczuk W, Pietschmann P, Willvonseder Rf, Metabolism ASGoNVob. Serum levels of osteoprotegerin increase with age in a healthy adult population. *Bone*. 2003;32(6):681-6.
168. Khosla S, Arrighi H, Melton III L, Atkinson E, O'fallon W, Dunstan C, et al. Correlates of osteoprotegerin levels in women and men. *Osteoporosis International*. 2002;13(5):394-9.
169. Carbone F, Adami G, Liberale L, Bonaventura A, Bertolotto M, Andraghetti G, et al. Serum levels of osteopontin predict diabetes remission after bariatric surgery. *Diabetes & metabolism*. 2019;45(4):356-62.
170. Fodor D, Bondor C, Albu A, Simon S-p, Craciun A, Muntean L. The value of osteopontin in the assessment of bone mineral density status in postmenopausal women. *Journal of Investigative Medicine*. 2013;61(1):15-21.
171. Im J-A, Yu B-P, Jeon JY, Kim S-H. Relationship between osteocalcin and glucose metabolism in postmenopausal women. *Clinica chimica acta*. 2008;396(1-2):66-9.
172. Wang Q, Zhang B, Xu Y, Xu H, Zhang N. The relationship between serum osteocalcin concentration and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *International journal of endocrinology*. 2013;2013.
173. Harrison TA, Hindorff LA, Kim H, Wines RC, Bowen DJ, McGrath BB, et al. Family history of diabetes as a potential public health tool. *American journal of preventive medicine*. 2003;24(2):152-9.
174. Bjerre M, Hilden J, Winkel P, Jensen GB, Kjølner E, Sajadieh A, et al. Serum osteoprotegerin as a long-term predictor for patients with stable coronary artery disease and its association with diabetes and statin treatment: A CLARICOR trial 10-year follow-up substudy. *Atherosclerosis*. 2020;301:8-14.