

# Ayak Bilek-Brakial İndeksi'nin glisemik düzey, diyabet komplikasyonları ve oksidatif stres indeksi ile ilişkisi



The relationship of Ankle-Brachial Index with glycemic level, diabetes complications and oxidative stress index

## Öz

**Amaç:** Ayak Bilek-Brakial İndeksi (ABİ), periferik arter hastalığını taramak ve kardiyovasküler prognozu değerlendirmek için kullanılan bir yöntemdir. Bu çalışmanın amacı, tip 2 diyabet (T2D) hastalarında ABİ'nin glisemik düzey, biyokimyasal parametreler, mikro-makrovasküler komplikasyonlar ve oksidatif stres indeksi (OSİ) ile olan ilişkisini incelemek ve iskemi için risk oluşturabilecek faktörleri belirlemektir.

**Yöntemler:** Kesitsel retrospektif olarak tasarlanan çalışmaya 153 kişi dâhil edildi. Katılımcılar, sağlıklı kontrol, prediyabet ve manifest T2D olarak glisemik düzeylerine göre ayrıldı. Ayrıca ABİ'ye göre de gruplandırılan katılımcıların, ABİ ve karotis arter incelemeleri, radyolog tarafından doppler ultrasonografi ile yapıldı. Diyabetik nöropati ve retinopati teşhis muayeneleri nörolog ve oftalmolog tarafından gerçekleştirildi. Antropometrik ölçümler, OSİ ve biyokimyasal parametreler tüm gruplar için çalışıldı.

**Bulgular:** Gruplar arasında ABİ düzeylerine göre yaş ve diyabet süresi açısından anlamlı fark vardı ( $p<0.05$ ,  $p<0.001$ ). ABİ iskemi düzeyi ile glisemik düzey arasında önemli ölçüde farklılık bulundu. ABİ grupları arasında, açlık kan glukozu, tokluk kan glukozu, insülin direnci, kreatinin ve albüminüri seviyeleri anlamlı şekilde farklıydı. Benzer şekilde ABİ iskemik grubu ile makrovasküler komplikasyonlar arasında da anlamlı fark gözlemlendi ( $p<0.001$ ). Makrovasküler komplikasyon grupları ile ABİ, OSİ ve hemoglobin A1c (HbA1c) arasında anlamlı fark saptandı ( $p<0.001$ ). Karotis doppler incelemesine göre 6 gruba ayrılmış kohort ile OSİ arasında anlamlı bir fark bulundu ( $p<0.05$ ). Diğer yandan, mikrovasküler komplikasyon grupları ile HbA1c ve OSİ arasında dikkate değer bir değişiklik vardı ( $p<0.001$ ,  $p<0.05$ ). İskemi için risk oluşturabilecek faktörler diyabet süresi, açlık insülin düzeyi, tokluk kan glukozu ve insülin direnci olarak belirlendi. Modelin genel doğruluğu %68.6 olarak hesaplandı.

**Sonuç:** T2D'de periferik arter hastalığı taraması için belirli bir yaşı beklemek yerine diyabetin süresi dikkate alınabilir ve tarama buna göre öne çekilebilir. Diyabet süresi, açlık insülin düzeyi, tokluk kan glukozu ve insülin direnci iskemi için risk faktörleri olarak gösterilebilir.

**Anahtar Sözcükler:** Bilek-Brakial İndeksi; diyabetes mellitus; diyabetik anjiyopati; oksidatif stres

## Abstract

**Aim:** The ankle-brachial index (ABI) is a method to screen peripheral arterial disease and evaluate cardiovascular prognosis. The aim of this study was to examine the relationship of ABI with glycemic level, biochemical parameters, micro-macrovascular complications, and oxidative stress index (OSI) in patients with type 2 diabetes (T2D) and to determine the factors that may pose a risk for ischemia.

**Methods:** This cross-sectional retrospective study was designed with 153 participants who were divided as healthy control, prediabetes, and manifest T2D according to glycemic levels. Examination of ABI and carotid artery, and diabetic neuropathy and retinopathy as well as anthropometric measurements, OSI, and biochemical parameters were performed.

**Results:** There was a significant difference between the groups in terms of age and duration of diabetes according to ABI levels. ABI ischemia levels and glycemic levels were also significantly different. ABI groups were meaningfully different from levels of fasting glucose, postprandial glucose, insulin resistance, creatinine, and albuminuria. Likewise, a significant difference was observed between the ABI ischemic group and macrovascular complications. There was a significant difference between macrovascular complication groups and ABI, OSI, and hemoglobin A1c (HbA1c). Carotid doppler examination showed a significant difference between the OSI and the cohort divided into 6 groups. On the other hand, there was a noteworthy alteration in HbA1c and OSI of the microvascular complication groups. Factors that may pose a risk for ischemia were determined as duration of diabetes, fasting insulin level, postprandial glucose, and insulin resistance. The overall accuracy of the model was calculated as 68.6%.

**Conclusion:** For peripheral artery disease screening in T2D, the duration of diabetes can be taken into account rather than waiting for a certain age, and the screening can be brought forward accordingly. Duration of diabetes, fasting insulin level, postprandial glucose, and insulin resistance can be suggested as risk factors for ischemia.

**Keywords:** Ankle-brachial index; diabetes mellitus; diabetic angiopathies; oxidative stress

## İhsan Boyacı<sup>1</sup>

<sup>1</sup> İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Genel Dâhiliye Bilim Dalı

Geliş/Received : 17.04.2022

Kabul/Accepted: 30.09.2022

DOI: 10.21673/anadoluklin.1104754

Yazışma yazarı/Corresponding author

İhsan Boyacı

Molla Gürani Mah. Vatan Cad. Halıcılar Köşkü Sk. No:11, Fatih, İstanbul, Türkiye  
E-posta: iboyaci@medipol.edu.tr

ORCID

İhsan Boyacı: 0000-0001-7369-0426

## GİRİŞ

Tip 2 diabetes mellitus (T2D), insülin sekresyonunda azalma veya insülin etkisindeki bir kusurdan kaynaklanabileceği gibi her ikisinin bozukluğundan da oluşabilir. Diyabette oluşan hiperglisemi yaşamı tehdit eden çok sayıda komplikasyonla sonuçlanır (1). T2D retinopati, nefropati ve nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonlar, iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık (SVH) ve periferik vasküler hastalık gibi makrovasküler komplikasyonlara yol açarak kalıcı organ hasarı ve işlev bozukluğu yapabilir. T2D prevalansı hızlı kentleşme, sanayileşme, fast food-rafiné beslenme ve hareketsiz yaşam tarzının artması ile küresel boyutta bir pandemi haline gelmiştir. 2021 yılı Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) verilerine göre, 20-79 yaşlarındaki yaklaşık 537 milyon insanın şu an diyabet olduğu ve bu sayının 2045 yılında 784 milyona çıkacağı öngörülmektedir (2).

T2D'de hiperglisemi, dislipidemi, kronik inflamasyon ve hastalık gelişimine eşlik eden diğer metabolik değişiklikler, ateroskleroz sürecin hemen her adımında aterosklerozun patogenezinde sıkı bir şekilde yer alır (3). Ateroskleroz sonucu oluşan kardiyovasküler hastalık (KVH), diyabetin hayatı tehdit eden en ölümcül komplikasyondur. Diyabetiklerde diyabetik olmayan bireylere göre iki ila dört kat daha yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiştir (4).

Diyabetin hem artan reaktif oksijen türlerinin (ROT) üretimi hem de antioksidan sistemlerin azalmış aktivitesi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Aterosklerozda oluşan ROT üretimi, endotelial disfonksiyonu ve inflamasyon faktörlerinin ekspresyonunu teşvik eder. Endotel bağımlı dilatasyon işlevinin disfonksiyonu, ROT tarafından indüklenen azot monoksit üretiminin azalması, endotelin oluşumunun ve salınımının artması ile oksidatif stres doğrudan ilişkilidir. Bu faktörlerin tümü yine ROT üretimini indükleyerek bir kısır döngüye yol açar. Bu şekilde diyabet, ateroskleroz ve oksidatif stres sarmalı başlamış olur (5,6).

T2D, aterosklerozun neden olduğu majör bir arter hastalığı olan periferik arter hastalığı (PAH) için yüksek riskli bir popülasyondur. Ayak bilek-brakial indeksinin (ABİ) ateroskleroz için iyi bir belirteç olduğu ve ABİ < 0.9'un PAH tanısında yararlı olduğu bildirilmektedir (7,8). ABİ ölçümü ayrıca Amerikan Kalp Derneği tarafından periferik arter hastalıklarının pre-

valansı için bir tanı kriteri olarak tavsiye edilmektedir (9,10). ABİ, hem genel popülasyonda hem de T2D'de PAH'ı taramak ve KVH prognozu değerlendirmek için kolay bir yöntemdir (11).

DM'nin erken dönemde özellikle de prediyabet döneminde tanınması önemlidir çünkü önlenebilir ve hatta bu aşamada uygun şekilde yönetilirse geriye döndürülebilir. Bu çalışmada ABİ'nin diyabetik hastaların glisemik düzeyleri, diyabet komplikasyonları ve oksidatif stres indeksi (OSİ) ile olan ilişkisini irdelemeye çalıştık. Ayrıca iskemi için risk oluşturabilecek faktörleri ve PAH'nin erken tanınmasında kullanılabilen potansiyelleri olan parametreleri çalışmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya İstanbul Medipol Üniversitesi Vatan Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları polikliniklerine başvuran 153 katılımcı alındı. Kesitsel ve retrospektif olarak yürütülen çalışmanın katılımcıları 23 sağlıklı kontrol (SK), 24 prediyabetik (PDM) ve 106 diyabetik bireyden oluşmaktadır. PDM hasta grubu Amerikan Diyabet Birliği (ADA) prediyabet tanı kriterlerini sağlayanlardan oluşturuldu. Regüle diyabetik (Gr A) hasta grubu ise bir veya birden fazla antidiyabetik ajan ile hemoglobin A1c (HbA1c)  $\leq$  6.4 düzeyi sağlanan hastalardan seçildi. Hastalar HbA1c düzeylerine göre PDM, Gr A, Gr B, Gr C ve Gr D olarak sınıflandırıldı (T2D ve PDM tanı kriterleri ADA ve Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (EASD) kriterleri esas olarak alınmıştır) (12) (Tablo 1a, Tablo 1b).

Kanser teşhisi olan veya kanser tedavisi gören hastalar, immünsupresif tedavi alanlar, siroz, anemi, hemoliz hastaları ve gebeler çalışmaya dâhil edilmedi. Oral antidiyabetik ilaç kullananların tedavilerine müdahale edilmedi. Son 3 ay içinde antioksidan ilaç kullananlar ve insülin tedavisi alanlar çalışmaya dâhil edilmedi.

## Araştırmanın etik yönü

Araştırmanın yürütülebilmesi için, İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığından 18.02.2022 tarih ve E-10840098-772.02-1216 sayılı ile etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmanın amacı katılımcılara ayrıntılı olarak açıklanmış, katılımın gönüllülük esasına dayalı

Tablo 1a. Glisemik düzeylere göre antropometrik ve biokimyasal verilerin dağılımı

Grup	HbA1c < 5.7		5.7 ≤ HbA1c ≤ 6.4 BAG/BGT, BAG+BGT		HbA1c ≤ 6.4	
	Kontrol (n=23)		GrPDM (n=24)		Gr A (n=27)	
Cinsiyet	K=10	E=13	K=10	E=14	K=13	E=14
	Min-Maks	Ort±SS	Min-Maks	Ort±SS	Min-Maks	Ort±SS
Yaş (yıl)	40-66	47.8± 5.8	40-75	53.2±8.7	42-76	58.2±9.2
DS (ay)	-	-	-	-	0-240	65.3±69.7
VKI (kg/m <sup>2</sup> )	21-33	27.3±3.1	23-44	31.4±5.8	24-43	32.9±5.6
BKO (cm)	0.77-1.06	0.92±0.07	0.89-1.06	0.96±0.05	0.8-1.1	0.99±0.06
SKB (mmHg)	90-130	115±7	110-140	121±7	100-210	134±25
DKB (mmHg)	60-90	79±4	80-100	81±4	70-100	83±7
HbA1c (NGSP) (%)	4.7-5.3	5.1±0.1	5.3-6.3	5.71±0.2	5.1-6.4	5.88±0.3
AKG (mg/dL)	75-97	84±5	86-121	102±9	81-153	117±17
TKG (mg/dl)	63-111	89±10	80-185	120±32	70-217	133±42
İA (µU/mL)	2.5-23.3	8.03±4.5	5.4-35.3	13.8±6.4	4.3-36.3	15.31±8.4
İD	0.6-4.9	1.67±0.9	1.5-10.5	3.5±1.9	1.1-13.7	4.4±2.9
OSİ	22-42	31±5	28-52	38±7	25-61	39±7
ABİ kantitatif	0.59-1.5	0.98±0.2	0.6-1.4	0.9±0.2	0.26-1.3	0.81±0.2
C peptid açıklık (ng/mL)	0.7-2.5	1.3±0.5	0.9-4.3	2.3±0.7	0.8-4.8	2.2±0.9
UA (mg/dL)	2.5-5.9	4.5±0.9	0-7.6	5.1±1.5	3.5-8.3	5.4±1.3
CRP (mg/L)	0.5-7.3	1.7±1.8	0-10.3	2.9±2.5	0-9.8	3±2.3
ALT (IU/L)	15-49	29.9±9.9	20-77	30.6±11.6	14-76	30.6±17.5
AST IU/L)	17-36	23.5±5.7	13-31	23±4.5	15-59	25.1±10
Kreatinin (mg/dL)	0.5-1	0.7±0.1	0.5-1.2	0.8± 0.1	0.5-1.1	0.7±0.1
GFR (mL/dk/1.73 m <sup>2</sup> )	78-152	103±18	55-138	94±19	67-140	105±21
Albuminüri (mg)	0-17	5.8±4.1	3-300	19±59.9	3.4-300	30.8±59.1
HDL-c (mg/dL)	34-80	50.7±13.7	24-67	43±9.7	29-59	42.8±7.6
LDL-c (mg/dL)	0-157	90.2±37.1	71-203	111.2±33.3	68-179	116.5±9.5
TG (mg/dL)	0-518	125.4±110.9	0-418	162.1±99.7	67-316	164.59±73.4
T col (mg/dL)	107-239	173.2 ±38	130-281	188.58±18	128-277	192.4±39.4

ABİ kantitatif: Ayak Bilek-Brakial İndeksi kantitatif; AKG: Açlık kan glukozu; ALT: Alanin aminotransferaz; AST: Aspartat aminotransferaz; BAG: Bozulmuş açlık glukozu; BGT: Bozulmuş glukoz toleransı; BKO: Bel/kalça oranı; CRP: C-reaktif protein; DKB: Diyastolik kan basıncı; DS: Diyabet süresi; E: Erkek; GFR: Glomerüler filtrasyon hızı; Gr A: Grup A; Gr B: Grup B; Gr C: Grup C; Gr D: Grup D; Gr PDM: Grup prediyabet; Gr T: Grup total; HDL-c: Yüksek dansiteli (High-density) lipoprotein; İA: İnsülin açıklık; İD: İnsülin direnci; K:Kadın; LDL-c: Düşük dansiteli (Low-density) lipoprotein; Ort±SS: Ortalama±Standart sapma; Min-Maks: Minimum-Maksimum; n: Sayı; OSİ: Oksidatif stres indeksi; SKB: Sistolik kan basıncı; T col: Total kolesterol; TG: Trigliserid; TKG: Tokluk kan glukozu; UA: Ürik asit; VKİ: Vücut kitle indeksi; Veriler: Ort±SS ifade edilmiştir; p değerleri One - Sample Kolmogorov Smirnov testi ile hesaplanmıştır. (\*) Normal dağılım gösterenler

olduğu, gizlilik ve mahremiyet haklarının saklı tutulacağı ve istedikleri zaman çalışmadan çekilebilecekleri hakkında bilgilendirilerek, görüşmelerin yapılması ve kaydedilmesi için katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Araştırmada Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uyulmuştur.

### Klinik bilgiler

Hastaların poliklinikte anamnezleri alındı ve detaylı fizik muayeneleri yapıldı. Yaş, cinsiyet, diyabet süresi, diyabet tedavileri, özgeçmişleri kayıt altına alındı. Muayene sırasında antropometrik ölçümleri vücut kitle indeksi (VKİ), bel/kalça oranı (BKO) ölçüldü. Ayakta

**Tablo 1b.** Glisemik düzeylere göre antropometrik ve biokimyasal verilerin dağılımı

Grup	6.5≤HbA1c≤7.9		8.0≤HbA1c≤9.9		10.0≤ HbA1c		Gr T (n=153)		P
	Gr B (n=28)		Gr C (n=26)		Gr D (n=25)		Gr T (n=153)		
Cinsiyet	K=13 E=15		K=13 E=13		K=11 E=14		K=70 E=83		0.001
	Min-Maks	Ort±SS	Min-Maks	Ort±SS	Min-Maks	Ort±SS	Min-Maks	Ort±SS	
Yaş (yıl)	40-73	56.1±9.5	41-70	56.4±7.9	42-73	57.2 ±9.3	40-76	55.0±9.1	0.004
DS (ay)	3-360	101.2±7	3-288	96.1±83	3-264	111.7±80	0-360	64.4± 78	0.001
VKI (kg/m2)	26-52	33.4 ±5.4	26-48	35±5.4	27-48	35.8±5.9	21-52	32.7±5.9	0.001
BKO (cm)	0.84-1.1	0.98±0.06	0.83-1.1	0.97±0.06	0.9-1.1	1±0.05	0.77-1.1	0.97±0.06	0.200*
SKB (mmHg)	110-180	132±18	115-180	138±1	120-180	137±20	90-210	130±9	0.001
DKB (mmHg)	70-100	85±7	80-110	85±7	80-120	88±10	60-120	84±7	0.001
HbA1c (NGSP, %)	6.5-7.9	6.98±0.4	8-9.9	8.8±0.6	10-15.4	11.2 ± 1.1	4.7-15.4	7.3±2.2	0.001
AKG (mg/dL)	118-179	139±18	132-269	183±38	189-349	257±45	75-349	148±63	0.001
TKG (mg/dl)	117-303	198±45	0-363	250±79	0-469	327±93	0-469	190±100	0.001
İA (µU/mL)	4.4-51.6	18.6±10.5	1.4-80.5	16.6±15.2	3.64-43.4	14.4 ±8.8	1.4-80.5	14.7±10.1	0.001
İD	1.4-16.8	6.5±3.7	0.5-53.1	7.8±9.9	2.2-27.5	9.3±6.5	0.5-53.1	5.7±5.8	0.001
OSİ	25-55	40±8	27-68	42±11	29-57	40 ±8	22-68	38±9	0.002
ABİ kantitatif	0.42-1.4	0.84±0.2	0.57-1.2	0.85±0.1	0.5-1.2	0.85±0.2	0.26-1.5	0.87±0.2	0.200*
C peptid açıklık (ng/mL)	0.6-6.4	2.54±1.1	0.1-5.6	2.2±1.2	0.6-7.5	2.1±1.3	0.1-7.5	2.1±1	0.021
UA (mg/dL)	0-8.5	5.2±2	0-8	4.6±1.8	0-6.6	4±1.5	0-8.5	4.8±1.6	0.007
CRP (mg/L)	0.5-11	3.7±2.2	0-1.51	5.5±4.4	0.5-21	6.4±5.7	0-2.1	3.9±3.7	0.001
ALT (IU/L)	11-89	32.2±16.7	14-94	35.5±17.1	13-61	30.5±12.4	11-94	31.6±14.6	0.001
AST IU/L)	26-52	33.4±5.4	26-48	35±5.4	27-48	35.8±5.9	21-52	32.7±5.9	0.001
Kreatinin (mg/dL)	0.5-1.2	0.7± 0.1	0.5-1	0.7±0.1	0.5-1.4	0.7±0.2	0.5-1.4	0.7±0.1	0.001
GFR (mL/dk/1.73 m <sup>2</sup> )	63-145	104±23	60-150	107±23	55-191	116±30	55-191	105±23	0.012
Albuminüri (mg)	3.6-300	46.4±67.6	0-300	70±98.3	5.6-300	56.8±92.9	0-300	39.1±73.5	0.001
HDL-c (mg/dL)	24-65	43±9	24-59	40±9	24-67	39±10	24-80	43±10	0.001
LDL-c (mg/dL)	88-311	134±49	0-159	90±45	0-150	86±49	0-311	105±44	0.007
TG (mg/dL)	72-675	218±132	11-2970	312±551	81-1629	306±328	0-2970	216±282	0.001
Tcol (mg/dL)	145-384	215±54	116-298	191±44	118-280	191±36	107-384	192±43	0.200*

ABİ kantitatif: Ayak Bilek-Brakial İndeksi kantitatif; AKG: Açlık kan glukozu; ALT: Alanin aminotransferaz; AST: Aspartat aminotransferaz; BAG: Bozulmuş açlık glukozu; BGT: Bozulmuş glukoz toleransı; BKO: Bel/kalça oranı; CRP; C-reaktif protein; DKB: Diyastolik kan basıncı; DS: Diyabet süresi; E: Erkek; GFR: Glomerüler filtrasyon hızı; Gr A: Grup A; Gr B: Grup B; Gr C: Grup C; Gr D: Grup D; Gr PDM: Grup pre-diyabet; Gr T: Grup total; HDL-c: Yüksek dansiteli (High-density) lipoprotein; İA: İnsülin açıklık; İD: İnsülin direnci; K:Kadın; LDL-c: Düşük dansiteli (Low-density) lipoprotein; Ort±SS; Ortalama±Standart sapma; Min-Maks: Minimum-Maksimum; n: Sayı; Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programına (NGSP); OSİ: Oksidatif stres indeksi; SKB: Sistolik kan basıncı; T col: Total kolesterol; TG: Trigliserid; TKG: Tokluk kan glukozu; UA: Ürik asit; VKİ: Vücut kitle indeksi; Veriler: Ort±SS ifade edilmiştir; p değerleri One - Sample Kolmogorov Smirnov testi ile hesaplanmıştır. (\*) Normal dağılım gösterenler

dururken alt kostanın kenarı ile krista iliak arasındaki mesafenin ortasından bel çevresi ölçülmüş, kalçanın en geniş yerinden de kalça ölçülmüştür. Bel/kalça oranı bu şekilde hesaplanmıştır. Standart BKO erkekler için <1 cm, kadınlar için <0.8 cm olarak kabul edildi. Sistolik ve diyastolik kan basınçları ölçüldü (Erka Perfect Aneroid 201 001 02 manuel), sağ koldan oturur pozisyonda 10 dakika dinlendikten sonra 3 ölçüm

**Tablo 2.** Ayak Bilek-Brakial İndeksi değerlendirme tablosu

ABİ	Değerlendirme
0.9-1.3	Normal
<0.9	İşkemi
<0.6	Ciddi iskemi
>1.3	Damarda ciddi mediyal kalsifikasyon
0.9-1.3	Normal

ABİ: Ayak Bilek-Brakial İndeksi

Tablo 3. Ayak Bilek-Brakial İndeksine göre antropometrik ve biokimyasal verilerin dağılımı

ABİ	Normal (0.9-1.3) (n=61)		İskemi <0.9 (n=70)		Ciddi iskemi <0.6 (n=14)		Mediyal kalsifikasyon 1.3< (n=8)		P
	Min-Maks	Ort±SS	Min-Maks	Ort±SS	Min-Maks	Ort±SS	Min-Maks	Ort±SS	
Cinsiyet	K=24 E=37		K=37 E=33		K=4 E=10		K=5 E=3		0.174 <sup>1</sup>
Yaş (yıl)	40-71	53.1±6	40-76	55.9±9	48-74	60.9±9	42-75	51.3±11	0.025
DS (ay)	0-240	39.4±65	0-360	80.8±85	0-240	100.6±70	0-192	51.7±66	0.001
VKI (kg/m <sup>2</sup> )	21-48	32±5.7	23-52	33.7±6.1	26-43	31.7±5.5	22-37	31.6±5.3	0.323
BKO (cm)	0.86-1.1	0.97±0.06	0.77-1.1	0.96±0.06	0.92-1.17	1.01±0.06	0.8-1.05	0.95±0.09	0.054*
SKB (mmHg)	110-160	123±10	100-180	135±20	110-210	145±29	90-120	110±9	0.001
DKB (mmHg)	80-100	81±4	70-120	86±9	80-100	87±8	60-80	76±7	0.001
HbA1c (NGSP, %)	4.8-11	7.04±2.1	4.7-12.9	7.6±2.1	5.1-15.4	7.79±2.8	5.1-7.5	6.25±0.9	0.097
AKG (mg/dL)	75-344	139.7±66	79-328	155±59	87-349	167±75	77-157	120±26	0.044
TKG (mg/dL)	0-469	172±101	0-465	204±97	70-421	221±110	91-240	139±57	0.049
İA (µU/mL)	2.5-80.5	13.3±11.1	3.6-51.6	15.8±9.2	1.4-43.4	15.8±10.4	3.7-27.2	13.3±9.6	0.107
İD	0.6-53.1	5.4±7.8	1.5-16.8	5.93±3.57	0.58-27.55	6.37±6.5	0.7-10.56	4.13±3.42	0.015
OSİ	22.9-62	38.0±8.6	26.8-68.6	39.8±9.5	25.4-55.4	40±8.7	25-51.5	34.6±8.1	0.324
C peptid açıklık (ng/mL)	0.1-5.6	2±1	0.4-6.4	2±1.04	0.5-7.5	2.6±1.6	0.7-3.4	1.9±1	0.330
Urik asit (mg/dL)	0-7.8	4.9±1.4	0-8.5	4.73±1.8	1.4-7.6	5.5±1.8	2-6.3	4.3±1.4	0.201
CRP (mg/L)	0-17.4	3.5±3.4	0-21.1	4.6±4.3	0.5-7.9	2.9±1.9	2.5-6.9	3.5±1.7	0.271
ALT (IU/L)	15-77	34±14	13-94	30±14	16-41	29±9	11-89	29±25	0.049
AST (IU/L)	13-59	26±9	15-82	25±10	18-30	23±4	16-53	25±12	0.579
Kreatinin (mg/dL)	0.5-1.2	0.77±0.1	0.5-1.1	0.72±0.1	0.5-1.4	0.9±0.2	0.5-0.9	0.65±0.1	0.008
GFR (mL/dk/1.73)	66-152	104±21	55-191	107±24	55-138	90±23	87-143	114±22	0.090
Albuminüri (mg)	0-300	29.6±66	0-300	40.8±68	5.5-300	87.7±119	3.4-40.4	12.9±11	0.048
HDL-c (mg/dL)	24-80	42±10	24-75	43±10	24-67	39±10	36-67	49±12	0.234
LDL-c (mg/dL)	0-203	102±41	0-311	105±48	56-177	111±31	71-246	122±55	0.869
TG (mg/dL)	0-675	183±131	11-2970	256±391	63-521	191±117	72-304	168±98	0.561
Tcol (mg/dL)	107-284	186±39	116-384	198±45	118-252	184±34	148-343	205±63	0.340*
Sigara (paket /yıl)	0-864	56±171	0-720	21±94	0-660	51±175	0-192	31±68	0.496

ABİ: Ayak Bilek-Brakial İndeksi ; AKG: Açlık kan glukozu; ALT: Alanin aminotransferaz; AST: Aspartat aminotransferaz; BKO: Bel/Kalça Oranı; CRP; C-reaktif protein; DKB; Diyastolik kan basıncı; DS: Diyabet süresi; E: Erkek; GFR: Glomerüler filtrasyon hızı; HDL-c: Yüksek dansiteli (High-density) lipoprotein; İA: İnsülin açıklık; İD: İnsülin direnci; K:Kadın; LDL-c: Düşük dansiteli (Low-density) lipoprotein; Ort±SS: Ortalama±Standart sapma; Min-Maks: Minimum -Maksimum; SKB: Sistolik kan basıncı; n: Sayı; Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programına (NGSP); T col: Total kolesterol; TG: Trigliserid; TKG: Tokluk kan glukozu; OSİ: Oksidatif stres indeksi; VKI: Vücut kitle indeksi; Veriler: Ort±SS ifade edilmiştir. p: değerleri Kruskal Wallis testi ile hesaplanmıştır; (\*): p değerleri One-Way ANOVA ile tespit edilmiştir; (1): p değeri ki-kare (X<sup>2</sup>) testi uygulandı.

alındı ölçümlerin ortalaması kabul edildi. Korotkoff sesinin ilk ortaya çıkışı (faz I) sistolik ve kaybolması (faz V) diyastolik kan basıncı olarak alındı. Hipertansiyon, sistolik kan basıncı (SKB) 140≥mmHg diyastolik kan basıncı (DKB)≥90 mmHg olarak tanımlandı.

### Ayak Bilek-Brakial İndeksi ölçümü

Bütün bireylerin her iki alt ekstremitede hem dorsalis pedis arter (DPA) hem de posterior tibial arterden (PTA) sistolik basınç ölçümleri radyoloji uzmanı tarafından 8

MHz vasküler doppler ultrasonografi (GE Healthcare Logiq P6 PRO) ile ölçüldü. Yatar pozisyonda her iki üst ekstremiteden brakial arter sistolik basınç tansiyon aleti ile ölçüldü. Her iki alt ekstremitede DPA hem de PTA'dan en yüksek olan değerler, her iki brakial arter basıncından en yüksek olan değere bölünmesi ile elde edildi (13).

[ABİ: Bilateral dorsalis pedis arteri (DPA) ve posterior tibial arter (PTA) sistolik değerlerinin en yüksek olanı / Her iki brakial arter basıncından en yüksek olan sistolik değer]

**Tablo 4.** Diyabet komplikasyonlarının ayak bilek-brakial indeksi, glisemik düzey, OSİ ile ilişkisi ve dağılımları

	Makrovasküler komplikasyon		Mikrovasküler komplikasyon	
	% 78.4		%50.9	
	p*		p*	
ABİ iskemi	0.001		0.107	
HbA1c (NGSP, %)	0.001		0.001	
OSİ	0.001		0.007	
	n	%	n	%
İKH	1	0.6	35	22.8
PAH	28	18.3	2	1.2
KA	27	17.6	12	7.2
YOK	33	21.5	75	45.2
İKH+PAH	1	0.6	2	1.2
İKH+KA	6	3.9	22	13.3
PAH+KA	47	30.7	1	0.6
SVH+PAH	2	0.1	4	2.4
İKH+PAH+KA	8	5.2	35	22.8

ABİ: Ayak Bilek-Brakial İndeksi İKH: İskemik kalp hastalığı; KA: Karotis aterosklerozu; n: Sayı; Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programına (NGSP); NFP: Nefropati; NP: Nöropati; OSİ: Oksidatif stres indeksi; PAH: Periferik arter hastalığı; RP: Retinopati; SVH: Serebrovasküler hastalık; %: Yüzdeler oran; YOK: Komplikasyon yok; (\*): p değerleri Kruskal Wallis testi ile hesaplanmıştır.

**Tablo 5.** Nöropati ve retinopati düzeylerinin, ayak bilek-brakial indeksi, glisemik düzey, OSİ ile ilişkisi ve dağılımları

	Nöropati düzeyi		p*	Retinopati düzeyi		p*
	n	%		n	%	
ABİ iskemi			0.505			0.593
HbA1c (NGSP, %)			0.001			0.001
OSİ			0.227			0.602
	n	%		n	%	
İnce lif NP, EMG: Normal	29	17.5		Nonproliferatif RP / Background RP	5	3
Hafif aksonal NP	16	9.6		Nonproliferatif RP + Makula ödemi	3	1.8
Orta aksonal NP	7	4.2		Proliferatif RP + Makula ödemi	1	0.6
Ağır aksonal NP	10	6		RP yok	144	86.7
Karpal Tünel Sendromu	6	3.6				
NP yok	85	51.2				

ABİ: Ayak bilek-brakial indeksi; EMG: Elektromiyografi; n: Sayı; Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programına (NGSP); NP: Nöropati; OSİ: Oksidatif stres indeksi; RP: Retinopati; %: Yüzdeler oran; (\*): p değerleri Kruskal Wallis testi ile hesaplanmıştır

Böylece ABİ değerleri elde edilerek PAH ciddiyeti belirlenecektir. ABİ değerlerinin yorumlanması normal, iskemi, ciddi iskemi ve damarda ciddi medial kalifikasyon olarak belirtilmiştir (Tablo 2).

### Karotis arter doppler ultrasonografik incelemesi

Çalışmaya alınan tüm bireyler radyoloji uzmanı tarafından karotis intima-media kalınlığı (İMK), karotis

arter sistemindeki plaklar ve darlıklar doppler ultrasonografi ile değerlendirildi. Karotis İMK ölçümünü tekniği için Amerikan Ekokardiyografi Derneği tarafından yayınlanan protokol esas alındı (14). Uygulama için kullanılması önerilen transdüser lineer ve frekansı en az 7 MHz (GE Healthcare Logiq P6 PRO) olacak şekilde prob kullanıldı. Karotis arterlerdeki aterosklerotik plakların tespiti ve ölçümü Mannheim Karotis

**Tablo 6.** Karotis arter doppler incelemesinin ayak bilek-brakial indeksi, glisemik düzey, OSİ ile ilişkisi ve dağılımları

			p*
ABİ iskemi			0.334
HbA1c (NGSP, %)			0.001
OSİ			0.002
	n	%	
Tip I	14	8.4	
Tip II	9	5.4	
Tip III	3	1.8	
Tip IV	51	30.7	
Normal	61	36.7	
İMK artmış	14	8.4	
plak(-) stenoz(-)	73	44	
plak(+) stenoz(-)	41	24.7	
plak(+) stenoz(+)	37	22.3	
Total	151	91	

ABİ: Ayak bilek-brakial indeksi; İMK: İntima-media kalınlığı; n: Sayı; Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programına (NGSP); OSİ: Oksidatif stres indeksi; Tip I: İnce ekojenik kapsülü olan ekolüsen plak; Tip II: Küçük ekojenik alanlar içeren ekolüsen plak; Tip III: Küçük ekolüsen alanlar içeren ekojenik plak; Tip IV: Tümüyle ekojenik plak; %: Yüzdeler oran; (\*): p değerleri Kruskal Wallis testi ile hesaplanmıştır

**Tablo 7.** Obezite düzeylerinin ayak bilek-brakial indeksi, glisemik düzey, OSİ ile ilişkisi ve dağılımları

			p*
ABİ iskemi			0.399
HbA1c (NGSP, %)			0.001
OSİ			0.003
	n	%	
Obezite sınıflaması			
18.5-1-24.9 normal kilo	8	4.8	
25-29.9 fazla kilo	41	24.7	
30-34.9 1. obez	49	29.5	
35-39.9 2. obez	33	19.9	
40 morbid obez	21	12.7	

ABİ: Ayak bilek-brakial indeksi; n: Sayı; Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programına (NGSP); OSİ: Oksidatif stres indeksi; %: Yüzdeler oran; (\*): p değerleri Kruskal Wallis testi ile hesaplanmıştır

İMK Konsensus Raporu, önerileri doğrultusunda çalışıldı (15). Karotis arter sistemindeki plaklar dopplerdeki görünümüne göre sınıflandırıldı.

Tip I: İnce ekojenik kapsülü olan ekolüsen plak.

Tip II: Küçük ekojenik alanlar içeren ekolüsen plak.

Tip III: Küçük ekolüsen alanlar içeren ekojenik plak.

Tip IV: Tümüyle ekojenik plak.

Karotis arter sistemi darlık oranının ölçümünde kullanılan European Carotid Surgery Trial (ECST) yöntemi anjiyografik değerlendirme için de kullanılan non-invaziv doppler yöntemidir.

### Retinopati değerlendirilmesi

Göz hastalıkları uzmanı tarafından dilate edilmiş pupillalar indirekt oftalmoskopi (Topcon SL-7F 2003,

Japan) ile fundus muayenesi yapılarak değerlendirildi. Diyabetik retinopati (DR) derecesi non-proliferatif retinopati, pre-proliferatif ve proliferatif retinopati olarak değerlendirildi. Ayrıca makula ödeminin varlığı kaydedildi.

### Nefropati değerlendirilmesi

Nefropatiyi araştırmak için albuminüri ölçümü ile birlikte eGFR hesaplandı. Albuminüri taraması için sabah ilk idrarda albumin/kreatinin oranı bakıldı. Ayrıca serum kreatinin düzeyi ölçülerek MDRD formülünden eGFR hesaplandı. İdrarda albumin/kreatinin oranının 30 mg olması normal, 30≤ mg olması yüksek idrar albumin atılımı olarak tanımlanır. 3-6 aylık zaman aralığında bakılan 3 idrar örneğinde albumin/kreatinin oranının en az ikisinin anormal olması albuminüri tanısı

**Tablo 8.** Ayak bilek-brakial indeksinin biyokimyasal parametrelerle korelasyon analizi

	Yaş (yıl)	DS (ay)	HbA1c NGSP) (%)	AKG (mg/ dL)	TKG (mg/ dL)	İA (µU/mL)	İD	Albüminüri (mg)
ABİ iskemi r:								
korelasyon	-0.261	-0.278	-0.142	-0.168	-0.203	-0.196	-0.215	-0.188
kat sayısı								
p*	0.001	0.001	0.80	0.038	0.013	0.016	0.008	0.020

ABİ: Ayak bilek-brakial indeks; AKG: Açlık kan glukozu; DS: Diyabet süresi; İA: İnsülin açlık; İD: İnsülin direnci; TKG: Tokluk kan glukozu; (\*): Sperman korelasyon analizi ile p değeri hesaplanmıştır

**Tablo 9.** Multipl ikili lojistik regresyon modeli

		B	S.E.	Wald	df	p*	Exp(B)
Step 6a	DS (ay)	0.009	0.003	8.777	1	0.003	1.009
	İA (µU/mL)	0.21	0.058	12.977	1	0.001	1.233
	İD	-0.399	0.112	12.763	1	0.001	0.671
	TKG (mg/dL)	0.009	0.003	9.547	1	0.002	1.009
	Constant:						
	sabit (kesim noktası)	-2.744	0.719	14.545	1	0.001	0.064

DS: Diyabet süresi; İA: İnsülin açlık; İD: İnsülin direnci; TKG: Tokluk kan glukozu; (\*): Multipl ikili lojistik regresyon modeli p değerleri

**Tablo 10.** Modelin tanısal değerleri \* (step 6)

	Gözlemlenen	Tahmin edilen	Doğruluk yüzdesi (%)				
		ABİ iskemi					
		İskemi (+)	İskemi (-)	D	Ö	PPD	NPD
ABİ iskemi	İskemi (+)	58	20	74	61	71	64
	İskemi (-)	23	36				
	Testin GDO						68.6

ABİ iskemi: Ayak Bilek-Brakial İndeksi iskemi; Cut off değeri 0.50; D: Duyarlılık; GDO: Genel doğruluk oranı; NPD: Negatif prediktif değer; Ö: Özgüllük; PPD: Pozitif prediktif değer; %: Yüzdeler oranı (\*): Multipl ikili lojistik regresyon modeli uygulandı

koydurur. eGFR ≤60 ml/dk olması ile albüminürinin varlığı diyabetik nefropati olarak kabul edilir (16).

### Nöropati değerlendirilmesi

Hastalar periferik nöropati ve otonom nöropati açısından nöroloji uzmanı tarafından muayene edildi. Muayene sonucunda gerekli görülenlere elektromiyografi (EMG) incelemesi yapıldı. İnce lif nöropati EMG normal, hafif aksonal nöropati, orta aksonal nöropati, ağır aksonal nöropati ve karpal tünel sendromu olanlar olarak not edildi.

### Laboratuvar analizi

Tüm katılımcıların kan ve idrar örnekleri gece boyunca en az 10 saat aç bırakıldıktan sonra toplanmıştır. Biyokimyasal parametreler için kan örnekleri 8.5 ml'lik vakumlu (Becton Dickinson) tüplere bölündü. HbA1c

numuneleri EDTA içeren 2 ml'lik tüplere alındı. Kahvaltıdan iki saat sonra, tokluk kan glukozu (TKG) düzeyleri için tekrar kan örnekleri alındı. Numuneler analize kadar -80 °C'de saklandı. HbA1c konsantrasyonu boronat afinite teknolojisi (Quo-Lab®, EKF Diagnostics PLC, Cardiff, UK) ile çalışıldı ve Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programına (NGSP) göre yüzde olarak ifade edildi. Plazma glukozu, glukoz oksidaz yöntemiyle ölçüldü. Bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve/veya bozulmuş glukoz toleransı (BGT), standart 2 saatlik 75 g glukoz oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile belirlendi. İnsülin açlık seviyesi Cobas e411 ile ölçüldü ve C-peptid açlık düzeyi ADVIA Centaur XP (Siemens) ile analiz edildi. Homeostatic Model of Assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR) insülin direncini tespit etmek için formül [*açlık insülin düzeyi(µU/ml) x açlık glukoz düzeyi(mg/dl)/405*]



kullanıldı. AKG, TKG, trigliserit (TG), toplam kolesterol (T col), yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-c), düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-c), kreatinin ve ürik asit düzeyleri VITROS® 350 Chemical Systems (Ortho Clinical Diagnostics) cihazı ile çalışıldı. C-Reaktif Protein (CRP) ve albüminüri, bir I-Chroma okuyucu cihazı (Boditech) kullanılarak test edildi.

MDRD formülü [[http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr\\_calculator.cfm](http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm)] ile kreatinin klirens (GFR) hesaplandı.

### Oksidatif Stres İndeksi'nin hesaplanması

Total Antioksidan Kapasite (TAC) ve Total Oksidatif Durum (TOS) değerleri kolorimetrik yöntem kullanılarak serumdan ölçülmüştür. Oksidatif stres indeksi (TOS/TAC X 100) formülüyle hesaplandı (17,18).

### İstatistiksel analiz

Tanımlayıcı istatistiklerde, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, nümerik değişkenler için ortalama±standart sapma, ortanca (minimum–maksimum) değerler kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu One-Sample Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak incelendi. Normal dağılım göstermeyen değişkenlere bağımsız gruplar arasındaki farkı anlamak için Kruskal Wallis testi uygulandı. Normal dağılım gösteren değişkenlere bağımsız gruplar arasındaki farkı tespit etmek için One-Way ANOVA testi yapıldı. Varyansların homojen dağılımı testine göre de Post-hoc testleri Tukey, Dunett ve Tamhane's T2 testleri uygulandı. Kategorik nominal değişkenlere iki bağımsız grup arasında karşılaştırma analizi yapmak için ki-kare ( $X^2$ ) testi uygulandı. Prognostik değer analizinde, multiple binary logistic regresyon modeli uygulandı. Korelasyon için Sperman analizi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0.05$  olarak alındı ve analiz SPSS V22.0 istatistik yazılımı (SPSS, Inc, ABD) kullanılarak yapıldı.

## BULGULAR

Çalışma katılımcılarının dağılımı kontrol 23 (%15), PDM 24 (%15.6) ve diyabetik hasta 106 (%69.4) olmak üzere 153 bireyden oluştu. Katılımcıların cinsiyetleri 83 erkek, 70 kadın, yaş ortalaması  $55.05\pm 9.1$ , diyabet

süresi  $64.4\pm 78.2$  ay ve HbA1c ortalaması  $7.3\pm 2.2$  olarak bulundu. Tüm katılımcıların demografik ve biokimyasal parametrelerinin detayları verildi. ABİ'nin kantitatif ölçümü, BKO ve T col parametreleri normal dağılıma uygunluk gösterirken, bunların dışındaki diğer tüm parametreler normal dağılıma uygunluk göstermedi ( $p<0.05$ ) (Tablo 1a, Tablo 1b).

### Glisemik düzeye göre antropometrik ve biokimyasal parametrelerin incelenmesi

Glisemik düzeylerine göre ayrılmış katılımcıların antropometrik ve biokimyasal parametrelerinin farklılık gösterip göstermediğini araştırdık. Glisemik düzeylerine göre yaş açısından gruplar arasında anlamlı farklılık vardı ve en yaşlı grubu Grup A oluşturuyordu ( $p<0.05$ ). Diyabet süresi glisemik düzeylere göre farklılık gösterdi ve Grup D diyabet süresi en uzun olan grup olarak bulundu ( $p<0.001$ ). VKİ, BKO, SKB, DKB, AKG, TKG, insülin açlık, insülin direnci, OSİ, C-peptid açlık, ürik asit, CRP, albüminüri, HDL-c, LDL-c ve TG değerleri ile grupların glisemik düzeyleri arasında anlamlı fark bulundu. Grup D'de VKİ, BKO, AKG, TKG, insülin direnci, CRP ve albüminüri diğer gruplara göre anlamlı yüksekti, HDL kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu. OSİ Grup C'de anlamlı olarak diğer gruplardan yüksek görüldü ( $p<0.05$ ) (Tablo 1a, Tablo 1b). Glisemik düzeylerine göre mikro ve makrovasküler komplikasyonların tümü ile anlamlı bir farklılık gösterdi ( $p<0.001$ ) (Tablo 3).

### ABİ'ye göre antropometrik ve biokimyasal parametrelerin incelenmesi

ABİ açısından katılımcıların %39.9'u normal, %45.8'i iskemi, %9.2'si ciddi iskemi ve %5.2'si damar cidarında ciddi mediyal kalsifikasyon göstermekteydi. ABİ düzeylerine göre ayrılmış katılımcıların antropometrik ve biokimyasal parametrelerinin farklılık gösterip göstermediğini inceledik. ABİ grupları arasında yaş açısından anlamlı fark vardı ( $p<0.05$ ) ama cinsiyet bakımından bir fark bulunmadı ( $p=0.174$ ). Erkeklerde %51 (43/83) ve kadınlarda % 58 (41/70) oranında ABİ'de iskemi ve ciddi iskemi bulundu. Diyabet süreleri ABİ gruplarında anlamlı olarak fark gösterdi ( $p<0.001$ ), SKB ve DKB ile de anlamlı fark bulundu ( $p<0.001$ ). VKİ ve BKO açısından bir farklılık saptanmadı. Katılımcılarda ABİ gruplarına göre HbA1c

değerleri açısından bir fark görülmedi ( $p=0.097$ ) (Tablo 4). Diğer yandan ABİ'nin iskemi düzeyi glisemik grublarda anlamlı farklılık gösterdi ( $p<0.05$ ). ABİ ayrıca gruplar arasında kreatinin ( $p<0.05$ ) ve albüminüri ( $p<0.05$ ) açısından anlamlı farklılık gösterdi. AKG ( $p<0.05$ ), TKG ( $p<0.05$ ) ve insülin direnci ( $p<0.05$ ) ile ABİ grupları arasında anlamlı fark vardı. Yaş ve diyabet süresi ciddi iskemi grubunda daha ileriye, insülin direnci ise iskemik grupta daha yüksekti. SKB ve DKB ciddi iskemik grubunda daha yüksek bulundu. ALT, kreatinin ve albüminüri değeri ciddi iskemi grubunda artış gösterdi. OSİ, insülin açlık, C-peptid, T col ve ürik asit düzeyleri ile bir farklılık görülmedi (Tablo 4).

### ABİ ile diyabet komplikasyonlarının ilişkisi

Çalışmadaki hastaların %78.4'ünde makrovasküler komplikasyonlar, %50.9'unda mikrovasküler komplikasyonlar vardı. Komplikasyonların dağılım oranları ayrıntılı olarak verilmiştir (Tablo 3). ABİ'nin hem grup bazında hem de sadece iskemik gruplar (iskemi + ciddi iskemi) olarak mikrovasküler komplikasyonların varlığı ile arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0.107$ ), iskemik gruplar olarak makrovasküler komplikasyonlarla anlamlı bir fark görüldü ( $p<0.001$ ). Makrovasküler komplikasyon gruplarının, ABİ, OSİ ve HbA1c arasında anlamlı bir fark vardı ( $p<0.001$ ), buna karşın mikrovasküler komplikasyon grupların HbA1c ve OSİ ile anlamlı fark görüldü ( $p<0.001$ ), ( $p<0.05$ ) (Tablo 3). ABİ iskemi grupları ile nöropati ve retinopati düzeyi arasında anlamlı fark bulunmadı, ancak glisemi düzeyi ile anlamlı farklılık bulundu ( $p<0.001$ ) (Tablo 5). Karotis doppler incelemesine göre 6 gruba ayrılmış kohort ile OSİ arasında anlamlı bir fark tespit edildi ( $p<0.05$ ). Karotis doppler incelemesi ile ABİ iskemi grupları arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p=0.334$ ), glisemi düzeyi ile anlamlı fark bulundu ( $p<0.001$ ) (Tablo 6). Post hoc analizlerinde İMK ilgili olarak gruplar arasında bir fark görülmedi. ABİ iskemi grupları ile obezite düzeyi arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Obezite düzeyi ile OSİ arasında anlamlı fark vardı ( $p<0.05$ ) ve HbA1c arasında da anlamlı bir farklılık saptandı ( $p<0.001$ ) (Tablo 7).

Korelasyon analizinde ABİ iskemi grupları ile yaş, diyabet süresi, AKG, TKG, albüminüri, insülin açlık ve insülin direnci, arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptandı (Tablo 8).

### Periferik arter hastalığı oluşumuna katkıda bulunan parametrelerin incelenmesi

Diyabet hastalarında PAH oluşumuna katkıda bulunabilecek, risk oluşturabilecek parametreler ABİ üzerinden multiple binary logistik regresyon modeli ile test edildi. Korelasyon analizi sonucunda ABİ ile ilişkili olan parametreler alındı. İskemi (iskemi + ciddi iskemi yani  $ABİ<0.9$  olanların tümü) olan grupta diyabet süresi, açlık insülin düzeyi ve TKG'de anlamlı düzeyde yükseklik, buna karşın insülin direncinde anlamlı düzeyde düşüklük saptandı. ABİ'nin iskemi tespitine alternatif olarak tahmin amaçlı diyabet süresi, açlık insülin düzeyi, TKG ve insülin direnci parametrelerinin kullanılabileceği ve bunların risk oluşturabileceği sonucuna varılmıştır (Tablo 9). Testin duyarlılığı %74, özgüllüğü %61, pozitif prediktif değeri %71 (58/81 kişi) ve negatif prediktif değeri ise %64 (36/56 kişi) olarak bulundu. Yukarıda tanımlanan modelin genel doğruluk oranı ise %68.6 olarak hesaplandı (Cut off değeri: 0.50) (Tablo 10).

Modelden tahmin edilen olasılık değerleri=  $P = \frac{1}{1+e^{-(Model)}}$

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(2.744 + (-0.399) \times (HOMA-IR) + (0.210) \times (\text{insülin açlık}) + (0.009) \times (\text{diyabet süresi}) + (0.009) \times (TKG))}}$$

### TARTIŞMA VE SONUÇ

Diyabetiklerde PAH riski ve iskemik olay oranları, diyabetik olmayan benzer popülasyonlara göre belirgin şekilde daha yüksektir (19). Bununla birlikte, diyabetik popülasyonda PAH prevalansının doğru bir şekilde saptanması güç olabilir. Bu durum genellikle asemptomatiktir, periferik nöropati ağrı algılamasını değiştirebilir, periferik arter atımlarının alınmaması ve klodikasyonun varlığı da yetersiz tanınal göstergelerdir (20). ABİ, PAH riskini kontrol etmek için hızlı ve noninvaziv bir yöntemdir, bu yöntemle yapılan çalışmalarda diyabetik bireylerin PAH ( $ABİ <0.90$  olarak tanımlanan) prevalansı çok farklı rakamlar verilmekle beraber genel olarak % 20-30 arasında değişir (20-23). Amerikan Diyabet Derneği'nden (ADA) yapılan bir konsensüs beyanında 50 yaşın üzerindeki tüm diyabetik bireylere ABİ tayininin yapılması önerilmektedir (24). Çalışmamızda ABİ %54.9 (84/153) katılımcıda iskemi ve ciddi iskemi düzeyindeydi (Tablo 4). Diyabet süresi ilerledikçe glisemik düzeyin bozulduğu görüldü, glisemik düzeyi normal olmasına rağmen Grup A en yaşlı grubu oluşturuyordu, hastanın yaşından bağımsız di-

yabet süresinin glisemi düzeyi üzerinde daha etkili olduğu ileri sürülebilir. Yaş ve diyabet süresi ciddi iskemi grubunda daha ileriye, yaşın ileri ve diyabet süresinin uzun olması ABİ'nin iskemiye doğru gidişi ile paralellik gösteriyordu (10). Yaş ilerledikçe PAH prevalansı artmakta ve yaşlı popülasyonlarda ABİ taramasının yapılması tavsiye edilmektedir (10,23). PAH taramasında diyabetiklerde yaşın yanında diyabet süresinin de önemli olduğunu düşünüyoruz, tarama için belli bir yaşın üstünü beklemekten ziyade diyabet süresi de dikkate alınabilir ve tarama ona göre öne çekilebilir.

Çalışmalarda ABİ değeri ile glisemik düzey ölçütü olarak alınan HbA1c arasında bir ilişki bulunamadı (25,26). Biz çalışmamızda ABİ ile HbA1c arasında bir ilişki bulamadık. Bununla birlikte ABİ iskemi grubunda HbA1c ile anlamlı bir farklılık saptandı ( $p<0.05$ ). ABİ gruplarının AKG, TKG ve insülin direnci ile aralarında anlamlı bir fark vardı. Korelasyon analizinde ABİ ile AKG, TKG, insülin açlık ve insülin direnci arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki vardı.

Multiple binary logistic regresyon modelinde PAH oluşumuna katkısı olan faktörlere bakıldığında, insülin direnci anlamlı düşme gösterirken, diyabet süresi, açlık insülin düzeyi ve TKG yükselme göstermektedir. Diyabetin başlangıcında var olan insülin direnci, diyabet süresinin uzaması ile beraber  $\beta$  hücrelerinin zamanla kaybıyla yerini insülin yetersizliğine bırakmaktadır. Burada tezat oluşturan durum ABİ iskemiye işaret ederken insülin yükselmesi ile insülin direncinin düşmesi arasındadır. İnsülin direnci;  $AKG \times insülin \text{ açlık} / 405$  formülünden hesaplanıyor, bu formüle göre açlık insülini yükselip insülin direnci düşüyse AKG düşmesi beklenir. Diyabet süresinin ilerlemesi ile  $\beta$  hücre rezervinin azalması, insülin düzeyinin düşmesini getirmelidir. Bu tez insülin direncinin zamanla düşmesini açıklayabilir ve bu sürede de zaten ateroskleroz oluşmuştur ve ABİ'de iskemiye tanımlanmaktadır. Öte yandan hastaların kullandığı oral antidiyabetiklerin bu durum üzerinde etkileri olabilir. Özellikle insülin sekreteogları sağlıklı bir yorum yapmayı güçleştirmektedir. Ayrıca insülin fazlalığı, insülinin anabolizan etkisi ile damar cidarında mediyal bir hipertrofiye neden olup iskemiye tetiklemektedir midir? Bu hipotez de izaha muhtaçtır. Bütün bunlardan hareketle, akut hiperglisemiden ziyade uzun süreli kronik hiperglisemiye olan maruziyetin PAH için bir risk oluşturduğu iddia edilebilir.

Diyabetli hastalarda dislipideminin özellikleri düşük HDL-c, hipertrigliseridemi ve yüksek LDL-c'dir. Hiperkolesterolemi ateroskleroz için iyi bilinen bir risk faktörü olmasına rağmen, dislipideminin PAH gelişimi üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Bir çalışmada dislipidemi ABİ için daha az önemli bulundu, diğer risk faktörleri için düzeltme yapıldıktan sonra, 65 yaş üstü hastalarda düşük ABİ için sadece Tcol bağımsız bir risk faktörü olarak bulundu (23). Çalışmamızda glisemik düzeye göre ayrılmış gruplarda dislipidemi açısından anlamlı fark bulunmasına rağmen ABİ grupları arasında bir fark bulunmadı. ABİ kantitatif olarak alındığında HDL-c ile aralarında anlamlı fark vardı ( $p<0.05$ ).

T2D hem mikro hem de makrovasküler komplikasyonlarla ilişkilidir. Hastalığın erken tespiti çok önemlidir, önlenebilir ve hatta erken aşamada uygun şekilde yönetilirse geriye döndürülebilir (11). Bir çalışmada yaş, proteinüri ve diyabetik periferik nöropati, düşük ABİ ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir. Mikrovasküler komplikasyonların düşük ABİ için önemli risk faktörleri olduğu iddia edilmektedir (23). Çalışmamızda ABİ ve OSİ'nin mikrovasküler komplikasyonların varlığı ile aralarında anlamlı bir fark bulunmadı. Diyabetiklerde albüminürinin varlığı, PAH için önemli bir risk faktörü olarak ileri sürülmüştür (27). Kohortumuzda ABİ grupları arasında kreatinin ve albüminüri açısından anlamlı bir fark vardı. Ayrıca ABİ ile albüminüri arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki görüldü. Albüminürinin erken dönemde saptanması hem diyabetik nefropati hem de ateroskleroza bağlı hastalıkların erken bir belirteci olabilir. Bazı dezavantajları olmasına rağmen albüminüriyi saptamak hassas, güvenilir, ucuz ve kullanışlı bir yöntemdir. PAH ve diyabetik nefropatiyi erken tanımak için ABİ ile albüminüri kombine edilebilir (28).

Bazı çalışmalarda ABİ'nin DR ile ilişkili olduğu vurgulanmakla beraber, DR'nin hangi evresi olduğu tartışmalıdır. Bir çalışmada, PAH'ın proliferatif DR ile ilişkili olduğu gösterildi ve risk altındaki bu popülasyonda ABİ yapılması tavsiye edildi (8). DR ile ABİ arasında bir ilişki tespit edemedik. Başka bir çalışmada nöropatik ağrı ile ABİ arasında ilişki tespit edilmiş, ayrıca bunda diyabet süresinin de etkili olduğu savunulmuştur (29). Çalışmamızda, nöropati düzeyi ile ABİ grupları arasında anlamlı fark yoktu ve diyabet

süresinin beklendiği gibi bütün mikrovasküler komplikasyonlar ile anlamlı bir ilişkisi vardı. Çok sık olarak, alt ekstremitte ağrısı periferik nöropatiye atfedilirken, PAH olasılığı gözden kaçır. Bundan dolayı PAH'ı dışlamak için erken dönemde daha basit ve noninvaziv olan ABİ yapılmalıdır, çünkü diyabetik nöropatiyi dışlamak daha zor ve daha komplikedir, ayrıca nöropatinin prediyabet döneminde başladığı da düşünülürse bu ayırım daha da önemli bir hale gelmektedir.

PAH, alt ekstremitelerin aterosklerotik tıkaçıcı hastalığı ile karakterizedir ve alt ekstremitte amputasyonu için majör bir risk faktörüdür. Ayrıca KVH ve SVH ile yüksek bir olasılıkla birliktedir (24). ABİ'nin düşük ve yüksek değerlerinin artan KVH olay riski ile ilişkili olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir. (30,31). Çalışmamızda ABİ grupları ile karotis doppler incelemesine göre gruplandırılmış kohort arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Ciddi iskemi grubunda en yüksek karotis stenozu oranı ve plak vardı. Glisemik gruplar ile karotis dopplere göre gruplandırılmış kohort arasında anlamlı bir fark bulundu ( $p < 0.001$ ). Karotis arter İMK artışı KVH patogenezinde ilk basamakta yer alan endotel disfonksiyonunun ve aterosklerozun erken bir bulgusudur (32). İMK yıllık artışı iskemik kalp hastalığından ölümleri tahmin edebilmektedir (33). Çalışmada yeterli sayıda İMK artışı olan hasta olmadığı için bir değerlendirme yapılmamıştır. ABİ ile makrovasküler komplikasyonların varlığı ve karotis stenoz oranının artışı arasında negatif yönde anlamlı bir ilişkinin saptanması bizim çalışmamızda KVH için ABİ bir tanımlayıcı olabileceği fikrini desteklemektedir. Sistolik kan basıncı ile ilgili bir yoruma gerek duyulmadı, ABİ zaten ondan türetildiği için bir yorum yapmak anlamlı olmazdı.

Mevcut çalışmanın kısıtlamaları vardır. Öncelikli olarak, sağlıklı kontrol ve prediyabet grubunun örneklem büyüklüğü diyabet grubu bir bütün olarak alındığında karşılaştırma için yetersiz kalmaktadır. Bu kısıtlılığı aşmak için HbA1c düzeylerine göre ayrılmış diyabet hastaları hem kendi aralarında hem de prediyabet ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. İkincisi, diyabet grubunda oral antidiyabetik, statin, antiagregan ve benzeri ilaçlar kullanıldığından AKG, TKG, insülin düzeyi, insülin direnci, oksidatif stres başta olmak üzere tüm biokimyasal parametreler bir şekilde etkilenmektedir. Bu etkileşimin önüne geçmek için hiç medikal tedavi almamış bir kohort

seçilebilir ama bu hem hiç ilaç almamış hastayı bulma zorluğu hem de etik nedenlerden dolayı pek olası gözükmemektedir. Üçüncü kısıtlama, 3-6 aylık zaman aralığında bakılan 3 idrar örneğinde albumin/kreatinin oranının en az ikisinin anormal olması albüminüri tanısı koydurur. eGFR  $\leq 60$  ml/dk olması ile albüminürinin varlığı diyabetik nefropati olarak kabul edilir. Çalışmada sadece bir idrar örneğine göre karar verildi. Kesitsel bir çalışma olduğundan mevcudun yani anın tespiti yapılmıştır. Son olarak, çalışmada yeterli sayıda İMK artışı hasta olmadığı için bir değerlendirme yapılmamıştır.

Bireyin yaşı ve diyabet süresine bağlı olarak hiperglisemiye olan uzun süreli maruziyet, makrovasküler komplikasyonların gelişimine yol açabilir ve ABİ makrovasküler komplikasyonları öngörebilir. Diyabet süresinin de bütün mikrovasküler komplikasyonlar ile anlamlı bir ilişkisi tespit edildi. Bundan dolayı hastanın 50 yaşa gelmesini beklemekten ziyade diyabet süresine göre PAH'ı erken tanımak için ABİ ile tarama öne alınabilir. Periferik nöropatiye bağlı ağrı PAH ile karışabilir, PAH'ı tanımak veya dışlamak için erken dönemde daha kolay bir test olan ABİ yapılabilir. Diğer yandan albüminüri diyabetik nefropatiyi öngördüğü gibi diğer mikrovasküler komplikasyonları da öngörebilir. ABİ ile albüminüriyi kombine kullanabilecek modaliteler üzerinde çalışılabilir ve yeni eklenebilecek parametreler ile bu modeller geliştirilebilir. Bunların aksine ABİ ile diyabetik retinopati arasında bir ilişki tespit edemedik. Diyabet süresi, insülin direnci, açlık insülin düzeyi ve TKG'den oluşan model iskemiye öngörmek için uygulanabilir. Ayrıca, akut hiperglisemiden ziyade uzun süreli kronik hiperglisemiye olan maruziyetin PAH için bir risk oluşturduğu iddia edilebilir.

### Teşekkür

Nörolog Dr. Aslin Tekyan, Oftalmolog Doç. Dr. Göktuğ Demirci, Radyolog Dr. Kayhan Erbilin ve Prof. Dr. Handan Ankaralı'ya katkılarından ve emeklerinden dolayı teşekkür ederim.

### Çıkar çatışması ve finansman bildirimim

Yazar bildirecek bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder. Yazar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadığını da beyan eder.

## KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1:81-90.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, IDF guide for epidemiology studies. Belgium: 2021. [updated 2022 Jun 20; cited 2022 Aug 25] Available from <https://diabetesatlas.org/idf-guide-for-epidemiology-studies/?dmodal=active&dsrc=https%3A%2F%2Fdiabetesatlas.org%2Fidfawp%2Fresource-files%2F2021%2F11%2FIDF-guide-diabetes-epidemiology-studies.pdf>
3. Poznyak A, Grechko AV, Poggio P, Myasoedova VA, Aliferi V, Orekhov AN. The diabetes mellitus-atherosclerosis connection: the role of lipid and glucose metabolism and chronic inflammation. *Int J Mol Sci*. 2020;21(5):1835.
4. Raghavan S, Vassy JL, Ho YL, et al. Diabetes mellitus-related all-cause and cardiovascular mortality in a national cohort of adults. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(4):e011295.
5. Di Marco E, Jha JC, Sharma A, et al. Are reactive oxygen species still the basis for diabetic complications?. *Clin Sci (Lond)*. 2015;129(2):199-216.
6. Yuan T, Yang T, Chen H, et al. New insights into oxidative stress and inflammation during diabetes mellitus-accelerated atherosclerosis. *Redox Biol*. 2019;20:247-60.
7. Newman AB, Tyrrell KS, Kuller LH. Mortality over four years in SHEP participants with a low ankle-arm index. *J Am Geriatr Soc*. 1997;45(12):1472-8.
8. Chen SC, Hsiao PJ, Huang JC, et al. Abnormally low or high ankle-brachial index is associated with proliferative diabetic retinopathy in type 2 diabetic mellitus patients. *PLoS One*. 2015;10(7):e0134718.
9. Kweon SS, Shin MH, Park KS, et al. Distribution of the ankle-brachial index and associated cardiovascular risk factors in a population of middle-aged and elderly Koreans. *J Korean Med Sci*. 2005;20(3):373-8.
10. Doza B, Kaur M, Chopra S. Cardiovascular risk factors and distributions of the ankle-brachial index among type 2 diabetes mellitus patients. *Int J Hypertens*. 2012;2012:485812.
11. Zhang X, Bai R, Zou L, Zong J, Qin Y, Wang Y. Brachial-ankle pulse wave velocity as a novel modality for detecting early diabetic nephropathy in type 2 diabetes patients. *J Diabetes Res*. 2021;2021:8862573.
12. Chamberlain JJ, Rhinehart AS, Shaefer CF Jr, Neuman A. Diagnosis and management of diabetes: synopsis of the 2016 American Diabetes Association standards of medical care in diabetes. *Ann Intern Med*. 2016;164(8):542-52.
13. Mohler ER. Peripheral arterial disease: identification and implications. *Arch Intern Med*. 2003;163(19):2306-14.
14. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(2):93-111.
15. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Board of the 3rd Watching the Risk Symposium 2004, 13th European Stroke Conference. Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovasc Dis*. 2004;18(4):346-9.
16. Sung KC, Ryu S, Lee JY, et al. Urine albumin/creatinine ratio below 30 mg/g is a predictor of incident hypertension and cardiovascular mortality. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(9):e003245.
17. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem*. 2004;37(2):112-9.
18. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*. 2005;38(12):1103-11.
19. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation*. 1993;88(3):837-45.
20. Marso SP, Hiatt WR. Peripheral arterial disease in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(5):921-9.
21. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA*. 2001;286(11):1317-24.
22. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation*. 2004;110(6):738-43.
23. Li X, Wang YZ, Yang XP, et al. Prevalence of and risk factors for abnormal ankle-brachial index in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes*. 2012;4(2):140-6.
24. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(12):3333-41.
25. Papazafiropoulou A, Kardara M, Sotiropoulos A, Bousboulas S, Stamataki P, Pappas S. Plasma glucose levels and white blood cell count are related with ankle brachial index in type 2 diabetic subjects. *Hellenic J Cardiol*.

- 2010;51(5):402-6.
26. Yürekli BŞ, Kocabaş GÜ, Mirili C, et al. Is the ankle-brachial index directly associated with current glyce-mic control in diabetic patients? *Damar Cer Derg.* 2018;27(3):117-23.
27. Wattanakit K, Folsom AR, Criqui MH, et al. Albuminuria and peripheral arterial disease: results from the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis.* 2008;201(1):212-6.
28. Wu D, Xuan Y, Ruan Y, et al. Prevalence of macro- and microvascular complications in patients with type 2 diabetes and kidney disease with or without albuminuria in a single Chinese Diabetes Centre. *Diab Vasc Dis Res.* 2016;13(1):21-30.
29. Chevtchouk L, Da Silva MHS, Do Nascimento OJM. Ankle-brachial index and diabetic neuropathy: study of 225 patients. *Arq Neuropsiquiatr.* 2017;75(8):533-8.
30. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MMG, et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation.* 2004;109(6):733-9.
31. Sutton-Tyrrell K, Venkitachalam L, Kanaya AM, et al. Relationship of ankle blood pressures to cardiovascular events in older adults. *Stroke.* 2008;39(3):863-9.
32. Halcox JPJ, Donald AE, Ellins E, et al. Endothelial function predicts progression of carotid intima-media thickness. *Circulation.* 2009;119(7):1005-12.
33. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, et al. The role of carotid arterial intima - media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med.* 1998;128(4): 262-9.