



T. C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE
SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

TİP 2 DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA BİR
İNFLAMASYON KRİTERİ OLARAK CRP/ALBÜMİN ORANI
İLE DİYABET PARAMETRELERİNİN KORELASYONU

Dr. Serhat Kalkan

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL – 2024



T. C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TİP 2 DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA BİR
İNFLAMASYON KRİTERİ OLARAK CRP/ALBÜMİN ORANI
İLE DİYABET PARAMETRELERİNİN KORELASYONU

Dr. Serhat Kalkan

Tez DanıŐmanı: Prof. Dr. Kadir KayataŐ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL – 2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi boyunca bilgi ve birikimlerini bizimle paylaşıp, bize örnek olan ve klinik yaklaşımı öğreten, tez çalışmam sürecinde her zaman desteğini gördüğüm saygıdeğer hocam Prof. Dr. Kadir KAYATAŐ başta olmak üzere, her zaman deneyimlerini ve bilgilerini bize aktaran saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Funda Müşerref TÜRKMEN'e, Doç. Dr. Sevil ÖZKAN'a, Prof. Dr. Refik DEMİRTUNÇ'a, Prof. Dr. Adnan Gökçel'e,

Çalışma hayatımı renklendiren ve kolaylaştıran canım eş kıdemlerime ve çalışma arkadaşlarıma,

Eğitim hayatım boyunca sürekli beni destekleyen ve her zaman yanımda olan babam Abdüllatif KALKAN'a, annem Sebiha KALKAN'a ve ailem gibi yakın olan dostlarıma sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Serhat KALKAN

İstanbul-2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR LİSTESİ	v
TABLolar DİZİNİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diabetes Mellitus.....	3
2.1.1. Diabetes Mellitus Tanımı	3
2.1.2. Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi	3
2.1.3. Patofizyoloji	4
2.1.4. Diabetes Mellitus Tarama Testleri	5
2.1.5. Prediyabet.....	5
2.1.6. Diabetes Mellitus Tanısı.....	5
2.1.7. Diabetes Mellitus Sınıflandırması	6
2.1.7.1. Tip 1 Diabetes Mellitus	7
2.1.7.2. Tip 2 Diabetes Mellitus	8
2.1.7.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM).....	8
2.1.7.4. Spesifik Diyabet Türleri.....	9
2.1.7.4.1. Monogenik Diyabet Sendromları	9
2.1.7.4.1.1. Gençlerde Görülen Erişkin Tip Diyabet (MODY).....	9
2.1.7.4.1.2. Neonatal Diyabet.....	9
2.1.7.4.2. Transplantasyonla İlişkili Diyabet.....	10
2.1.7.4.3. Pankreas Hastalıklarına Sekonder Diyabet.....	10
2.1.8. Diabetes Mellitus Komplikasyonları	10
2.1.8.1. Diabetes Mellitusun Akut Komplikasyonları	10
2.1.8.1.1. Diyabetik Ketoasidoz (DKA).....	10
2.1.8.1.2. Hiperosmolar Hiperglisemik Sendrom	11
2.1.8.1.3. Hipoglisemi	11

2.1.8.1.4. Laktik Asidoz (LA).....	12
2.1.8.2. Diabetes Mellitusun Kronik Komplikasyonları.....	12
2.1.8.2.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar.....	12
2.1.8.2.1.1. Diyabetik Retinopati.....	12
2.1.8.2.1.2. Diyabetik Nefropati	13
2.1.8.2.1.3. Diyabetik Nöropati	13
2.1.8.2.2. Makrovasküler Komplikasyonlar	13
2.1.8.2.2.1. Diyabet ve Kardiyovasküler Hastalıklar (KVH)	13
2.1.8.2.2.2. Diyabet ve Serebrovasküler Hastalıklar (SVH).....	14
2.1.8.2.2.3. Diyabet ve Periferik Arter Hastalığı (PAH)	14
2.1.9. Diabetes Mellitus Tedavisi	14
2.1.9.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri	14
2.1.9.2. Farmakolojik Tedaviler	14
2.1.9.2.1. İnsülin Tedavisi	15
2.1.9.2.2. Oral Antidiyabetik Ajanlar	15
2.1.9.2.2.1. Biguanidler	15
2.1.9.2.2.2. Sulfonilüreler.....	15
2.1.9.2.2.3. Meglitinidler.....	16
2.1.9.2.2.4. Tiazolidindionlar	16
2.1.9.2.2.5. Amilin Analogları	16
2.1.9.2.2.6. Glukagon Like Peptid 1 reseptör agonistleri (GLP-1 RA).....	16
2.1.9.2.2.7. Dipeptidil Peptidaz-4 inhibitörleri (DPP4-İ).....	17
2.1.9.2.2.8. Alfa-Glukozidaz İnhibitörleri (AGİ).....	17
2.1.9.2.2.9. SGLT 2 inhibitörleri (SGLT2-İ)	17
2.2. C-Reaktif Protein (CRP).....	18
2.3. Albümin.....	19
2.4. CRP/Albümin Oranı (CAR).....	19

3. MATERYAL ve METOD	21
3.1. Çalışma Onayı	21
3.2. Hastalar ve Çalışma Düzeni	21
3.3. İstatistiksel Analiz	22
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇ	34
7. KAYNAKLAR	35



KISALTMALAR LİSTESİ

CRP	: C-Reaktif Protein
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
BAG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
DKA	: Diyabetik Ketoasidoz
HHNS	: Hiperosmolar Hiperglisemik Nonketotik Sendrom
DM	: Diabetes Mellitus
T1DM	: Tip-1 Diabetes Mellitus
T2DM	: Tip 2 Diabetes Mellitus
GDM	: Gestasyonel Diabetes Mellitus
TURDEP – I	: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-I
TURDEP II	: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-2
HbA1c	: Hemogloblin A1c, Glikozillenmiş Hemogloblin
MODY	: Monogenik Diyabet (Maturity Onset Diabetes of the Young)
SGLT2	: Sodyum-glukoz taşıma protein 2
GLUT	: Glukoz Taşıyıcı
GLP	: Glukagon Like Peptid
GIP	: Glukoz bağımlı İnsülinotropik Peptid
PTDM	: Post Transplant Diabetes Mellitus
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör-alfa
VKİ	: Vücut-Kütle İndeks
GLP-1RA	: Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonisti
FGF23	: Fibroblast Growth Faktör 23
DPP-4	: Dipeptidil peptidaz-4
AGİ	: alfa glukozidaz inhibitörü
kDa	: Kilodalton
HLA	: Human Leukocyte Antigen

HBV	: Hepatit B virüsü
WBC	: White Blood Cell
MELD Skoru	: Son dönem karaciğer hastalığı skoru
SVH	: Serebrovasküler Hastalık
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
PAH	: Periferik Arter Hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Diyabet, BGT ve BAG tanı kriterleri	6
Tablo 2: Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Diyabet Sınıflaması (2019)	7
Tablo 3: Grupların Bazı Sosyodemografik Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	23
Tablo 4: Grupların Eşlik Eden Hastalıklarına İlişkin Özelliklerinin Dağılımı	24
Tablo 5: Tip 2 DM Hastaları ve Kontrol Grubunun Bazı Kan Değerlerine İlişkin Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	25
Tablo 6: Kontrol Grubunda Serum CRP/Albümin Düzeyinin Bazı Parametreler ile Korelasyonu	26
Tablo 7: Tip 2 DM Hastalarında serum CRP/Albümin düzeyinin Bazı parametreler ile korelasyonu.....	27
Tablo 8: HbA1c Değerlerine Göre Hastaların Bazı Kan Değerlerine İlişkin Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	28

ÖZET

Giriş: CRP/Albümin oranının vücuttaki inflamasyonu göstermede tek başına CRP'ye göre daha etkin bir parametre olup olmadığı birçok konuda araştırılmıştır. Diabetes Mellitus kronik inflamatuvar süreçlerle seyreden bir hastalıktır. Çalışmamızda CRP/Albümin oranı ile Diabetes Mellitus parametreleri arasında korelasyon olup olmadığı belirlenmeye çalışılmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmamızda 01/01/2010-01/04/2023 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezine başvuran hastalar retrospektif olarak taranarak 55 tip 2 DM hastası ve 55 DM olmayan hasta seçilmiştir. Tip 2 DM grubu kendi içinde HbA1c %6,5-7 ve %7<HbA1c olarak ayrılmış ve korelasyon çalışması yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalar retrospektif olarak değerlendirilip hastanın yaşı, diyabet yaşı, boyu, kilosu, beden kitle indeksi, kronik hastalıkları, kullandığı ilaçlar, açlık kan glukozu, tokluk kan glukozu, CRP, albümin, HbA1c, üre, kreatinin değerleri kayıt altına alınıp CRP/Albümin oranı tespit edilmiştir. Analizler IBM SPSS versiyon 22.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) ile yapılarak, istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Tip 2 DM grubunda ortalama albümin ($4,4 \pm 0,3$ g/dL), CRP ($3,29 \pm 2,20$ mg/L), CRP/Albümin oranı ($0,75 \pm 0,48$), kontrol grubunda ortalama albümin ($4,6 \pm 0,3$ g/dL), CRP ($1,45 \pm 1,20$ mg/L), CRP/Albümin oranı ($0,31 \pm 0,26$) olarak tespit edilmiştir.

Sonuç: Diyabetik hastalar ve non-diyabetik hastalar karşılaştırıldığında diyabetik grupta CAR, istatistiksel olarak anlamlı derecede yükselmekte ancak diyabetik hastalar kontrollü diyabet ($HbA1c < \%7$) ve kontrolsüz diyabet ($HbA1c > \%7$) olarak ayrılıp alt grup analizi yapıldığında HbA1c ile CAR arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Açlık Kan Şekeri, CRP/Albümin oranı, Diabetes Mellitus, HbA1c,

ABSTRACT

Objective: The CRP/Albumin ratio is being investigated in many areas to determine whether it is a more effective parameter than CRP alone in indicating inflammation in the body. Diabetes Mellitus is a disease characterized by chronic inflammatory processes. In our study, it was aimed to determine whether there is a correlation between the CRP/Albumin ratio and Diabetes Mellitus parameters.

Material and Methods: Patients who applied to the Haydarpaşa Numune Health Practice and Research Center of the Health Sciences University between 01/01/2010 and 01/04/2023 were retrospectively screened for our study. Fifty-five type 2 DM patients and 55 non-DM patients were selected. The Type 2 DM group was further divided into $6.5 < \text{HbA1c} < 7\%$ and $\text{HbA1c} > 7\%$, and correlation analysis was performed. The patients included in the study were evaluated retrospectively, and their age, duration of diabetes, height, weight, body mass index, chronic diseases, medications used, fasting blood glucose, postprandial blood glucose, CRP, albumin, HbA1c, urea, creatinine values were recorded, and the CRP/Albumin ratio was determined. Analyses were performed using IBM SPSS version 22.0, with statistical significance set at $p < 0.05$.

Results: In the Type 2 DM group, the mean albumin level was found to be 4.4 ± 0.3 g/dL, CRP (C-reactive protein) level was 3.29 ± 2.20 mg/L, and CRP/Albumin ratio was 0.75 ± 0.48 . In the control group, the mean albumin level was 4.6 ± 0.3 g/dL, CRP level was 1.45 ± 1.20 mg/L, and CRP/Albumin ratio was 0.31 ± 0.26 .

Conclusion: When diabetic patients and non-diabetic patients were compared, CAR was found to be significantly elevated in the diabetic group. However, when diabetic patients were divided into controlled diabetes ($\text{HbA1c} < 7\%$) and uncontrolled diabetes ($\text{HbA1c} > 7\%$) and subgroup analysis was conducted, no statistically significant correlation was found between HbA1c and CAR.

Keywords: CRP/Albumin ratio, Diabetes Mellitus, Fasting Blood Glucose, HbA1c

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM), kan şekeri düzeyinin yükselmesi ile karakterize olan metabolik bozukluklar olarak tanımlanır. DM tanılı hastalar; yaşam kalitesinin bozulması, beklenen sağkalımda azalma ve daha yoğun maliyet gerektiren tedavi ve bakım süreçleri ile karşı karşıya kalır [1]. Kan şekeri seviyelerinin sürekli yüksek seyretmesi yaygın damar harabiyeti yaparak kalp, gözler, böbrekler ve sinirler üzerinden birçok komplikasyona sebep olur [2].

Tüm dünyada her altı saniye içerisinde 2 kişi DM tanısı alıyor ve 1 kişi DM'ye bağlı nedenlerden ötürü kaybediliyor. DM dünya çapında 1 yılda bir milyondan daha fazla amputasyondan sorumludur ve önümüzdeki on yıl içerisinde, ölüm oranının %25 kadar artması ve DM tanılı hastaların 3/4'ünün düşük - orta gelirli ülkelerde yaşaması beklenmektedir [3]. Tüm dünya çapında 18 - 99 yaş aralığındaki yetişkinler için DM prevalansı 2017'de %8,4 olarak tahmin edilirken prevalansın 2045 yılı için %9,9'a yükseleceği tahmin edilmektedir [1].

Hem DM hem de DM risk grubu popülasyonunun büyüklüğü düşünüldüğünde ülke ekonomisi ve sosyal kalkınma programları üzerinde oluşturacağı yük artmaktadır. Bu sebeple DM çok ciddi bir halk sağlığı problemidir. Epidemiyolojik çalışmalar DM önleme, erken teşhis ve bakım kaynaklarını planlamak için çok önemli hale geliyor. DM prevalansındaki artış multifaktöryeldir ve yaşam tarzı değişiklikleri, nüfusun yaşlanması, iyileştirilmiş tıbbi bakım sayesinde uzayan sağkalım süreleri bunlardan bazılarıdır [1].

C-reaktif protein (CRP) karaciğerde hepatositler tarafından sentezlenir. CRP enfektif ve inflamatuvar durumların teşhisi ve izlenmesi için en sık kullanılan akut faz reaktanıdır [4], [5]. CRP proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar aktivitesi olsa da anti-inflamatuvar aktivitesi ön plandadır. Nekrotik ve apoptotik hücrelerin temizlenmesi, fosfokoline bağlanarak patojenlere karşı savunma görevlerini iletme özelliğine de sahip pozitif bir akut faz reaktanıdır [6], [7].

Albümin plazma onkotik basıncını belirleyen ve plazmada en fazla miktarda bulunan, vücut kompartmanları arasındaki sıvı dengesini sağlayan monomerik yapıda bir proteindir. Albümin karaciğerde günlük olarak 200 mg/kg albümin sentezlenir. Vücutta toplam 300-500 g kadardır. Albüminin normal serum değeri 3-5 g/dl'dir.

Albümin serum yarı ömrü yaklaşık 20 gündür. Serum albümin düzeyi hastanın beslenme durumu, serum onkotik basıncı, çeşitli sitokin ve hormonların kontrolündedir. Albümin düzeyi karaciğerin sentez kapasitesini göstermesi açısından da ayrıca önemlidir [8].

CRP ve albümin düzeyleri enfektif hastalıklarda, inflamatuvar süreçlerde ve malign hastalıklarda değişkenlik göstermektedir. Bu değişkenlik CRP/albümin oranının birçok hastalığın ciddiyetini ve prognozunu göstermede yeni kullanılabilecek bir marker olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Daha yüksek bir oran daha şiddetli bir inflamasyon göstergesidir [9], [10].

CRP/Albümin oranının (CAR) vücuttaki inflamasyonu göstermede tek başına CRP'ye göre daha etkin bir parametre olup olmadığı birçok konuda araştırılmaktadır. Diabetes Mellitus kronik inflamatuvar süreçlerle seyreden bir hastalıktır. Çalışmamızda CRP/Albümin oranı ile Diabetes Mellitus parametreleri arasında korelasyon olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUS

2.1.1. Diabetes Mellitus Tanımı

Diabetes Mellitus insülin hormonunun hiç olmaması, direnci veya göreceli eksikliğinin yer aldığı ve ilgili hormon etkisindeki defektlere bağlı gelişen metabolik bir hastalıktır [11].

Tip 2 DM, mevcut DM vakalarının %80-90'dan fazlasını oluşturan en sık görülen diyabet türüdür. Tip 2 DM hastalarında; insülin direnci genellikle var olup, rölatif eksikliği söz konusudur. Diyabet etyolojisinde bazı kalıtsal ve çevresel etkenlerin yer aldığı düşünülmektedir [11]. Tip 2 DM; obezite ve sedanter yaşam ile ilişkili olduğu için diğer DM türlerine göre daha sık görülmektedir. Tip 2 DM; zemininde kalıtsal yatkınlık gösteren kişilerin olduğu ve bu kişilerde sedanter yaşam tarzı ile tetiklenen, sonrasında zaman içinde ortaya çıkan insülin direnci ve yıllar içinde takip eden insülin sekresyonunda azalma ile karakterize bir hastalıktır [12].

2.1.2. Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi

Diabetes Mellitus, 21. yüzyılda en önemli küresel sağlık sorunlarından biridir. Hasta sayısının 2019 yılında 463 milyona ulaştığı belirtilmektedir ve 2030 yılına kadar bu sayının 578 milyona; 2045 yılına kadar ise 700 milyona ulaşacağı öngörülmektedir [13].

Türkiye'de diyabet prevalansını belirlemek amacıyla 29.050 kişinin katılımı ile Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-I (TURDEP I), 1997-1998 yıllarında yapılmıştır. Bu çalışmanın verilerine göre Tip 2 diyabet prevalansı %7.2, bozulmuş glukoz toleransı (BGT) prevalansı ise %6.7 olarak bulunmuştur. TURDEP II çalışması ise 2010 yılında yapılmıştır. Bu çalışmayla Tip 2 diyabet prevalansının %13.7'ye yükseldiği tespit edilmiştir. 1998 yılında yapılan TURDEP I çalışması ile kıyaslandığında Türkiye'de diyabetin ortalama 5 yaş daha erken başladığı ve diyabet prevalansının %90, obezitenin %44 oranında arttığı tespit edilmiştir [14]. Çalışma diyabetli bireylerin %32'sinin hastalığının farkında olmadıklarını da ortaya koymuştur. Bu prevalans artışına

diyabetin en büyük risk faktörlerinden obezite görülme sıklığının artması yol açmaktadır. TURDEP-II sonuçlarına göre diyabet prevalansı kadınlarda %17,2, erkeklerde %16,0 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmaya göre 20 yaş üstü bireylerin %28,7'si prediyabet olarak kabul edilmektedir. Diyabet ve prediyabetli hasta oranı toplam %42,4 olarak tespit edilmiştir.

2.1.3. Patofizyoloji

Diyabet gelişiminde birçok patojenik süreç yer alır. Pankreasın β -hücrelerinin otoimmün yıkımı, insülin eksikliği ve insülin etkisine direnç gelişmesi bu süreçlerden bazılarıdır. İnsülin sekresyonundaki bozulma ve insülin etkisindeki kusurlar çoğunlukla hastada aynı anda bulunur. Hipergliseminin nedeni tek başına da olsa neden net olarak saptanamaz [15].

Vücutta glukoz homeostazı birçok hormon tarafından korunmaya çalışılır. İnsülin ve glukagon, glukoz homeostazının düzenlenmesinde en önemli role sahiptir. İnsülin, kan glukoz seviyesi yükseldiğinde pankreasın β hücreleri tarafından salgılanır. İnsülin karaciğerde glukoz üretimini; glikojenoliz ve glukoneogenez aracılığıyla azaltarak veya kas, yağ ve karaciğer dokusunda glukoz re-uptakeni arttırarak plazma glukoz düzeyini azaltır. Glukagon glukoz düzeyi düşük olduğunda pankreasta α hücreleri tarafından salgılanır. Glukagon, karaciğerdeki glukoneogenez ve glikojenoliz gibi işlemleri arttırarak plazma glukoz düzeyini arttırır. Glukagonun dışında katekolaminler ve kortizol de plazma glukoz düzeylerini arttırır. Normal glukoz düzeylerini koruyan diğer hormonlar amilin, glukagon benzeri Peptid-1 (GLP-1) ve glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) insülin ile salgılanır. GLP ve GIP, pankreasta β hücrelerinden insülin sentez ve sekresyonunu kolaylaştıran inkretin veya bağırsaktan salgılanan peptidlerdir. Glukozun bağırsaktan emilimi ve hücrelere dağıtımı glukoz taşıyıcıları aracılığı ile yapılır. Glukoz dağıtımında membran üzerindeki glikoprotein ailesinden sodyum glukoz ko-transporter (SGLT) ve glukoz taşıyıcı (GLUT) görev alır [16], [17].

Çevresel ve genetik risk faktörleri; otoimmüniteyi, inflamasyonu ve metabolik stresi etkiler. Bu durumlar β -hücre kütlelerini ve/veya işlevselliğini değiştirir. İnsülin düzeyleri sonunda insülin taleplerine yeterince yanıt veremez ve hiperglisemiye neden olur [17].

Günü temelde iki zaman dilimine ayırdığımızda, ilk zaman dilimi bazal veya aç kalma durumu olarak tanımlanır; diğer zaman dilimi ise tokluk durumu olarak tanımlanır. Bazal veya aç iken hiperglisemi, hem insülin salgılama anormalliği hem de insüline karşı karaciğer direncinin bir sonucu olan artmış karaciğer glukoz üretimi sebebiyle ortaya çıkar. Tokluk hiperglisemisi glukozun gastrointestinal sistemden artmış emilimi ve glukozun dokulara dağılamaması sebebiyle ortaya çıkar. Bu durum yağ ve kas dokusu gibi glukozun dağıtıldığı dokularda insülin direnci sebebiyle ortaya çıkar [18].

2.1.4. Diabetes Mellitus Tarama Testleri

Diyabet, HbA1c düzeylerine veya plazma glukoz düzeylerine, açlık plazma glukozu (AKŞ) veya 75 g oral glukoz tolerans testinden (OGTT) sonra 2. saat plazma glukozu düzeyine göre teşhis edilebilir [19].

2.1.5. Prediyabet

"Prediyabet", plazma glukoz düzeylerinin diyabet kriterlerini karşılamaması ancak normal düzeylerden yüksek olması durumudur. Genel olarak aşikâr Tip 2 DM'den önce ortaya çıkar. Prediyabet "Bozulmuş Glukoz Toleransı" ve / veya "Bozulmuş Açlık Glukozu" durumudur. Aşikâr diyabet gelişimi açısından risk faktörüdür [20].

Tanı kriterleri:

- 1) Açlık kan şekerinin 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/L) arasında olması,
- 2) OGTT 2.saatinde bakılan glukoz değerinin 140-200 mg/dL (7,8-11 mmol/L) arasında olması,
- 3) HbA1c değerinin 5,7-6,4 % (39-47 mmol/mol) arasında olması [19]

2.1.6. Diabetes Mellitus Tanısı

Amerikan Diyabet Derneği (ADA) tarafından belirlenen tanı kriterlerinden en az birinin olması tanı konması için yeterlidir:

- 1) Açlık plazma glukoz değerinin ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L),
- 2) 75 gr. oral glukoz tolerans testinde (OGTT) 2.saat plazma glukoz seviyesinin ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L),

- 3) Glikolize hemoglobin (HbA1c) düzeyinin $\geq 6,5\%$
- 4) Hiperglisemik kriz veya klasik hiperglisemi semptomları olan bir hastada rastgele zamanda bakılan plazma glukoz seviyesinin ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) [19]

Tablo 1: Diyabet, BGT ve BAG tanı kriterleri [20]

TANI KRİTERLERİ	Açlık glukoz (mg/dL)	75 gr OGTT 2. saat glukoz (mg/dL)
Normal	70-99 mg/dL	<140 mg/dl
Bozulmuş açlık glukozu (BAG)	100-125 mg/dL	<140 mg/dl
Bozulmuş glukoz toleransı (BGT)	<100 mg/dl	140-199 mg/dL
Diabetes Mellitus	>126 mg/dL	>200 mg/dL

2.1.7. Diabetes Mellitus Sınıflandırması

a) Tip 1 Diyabet (T1DM): Erişkinlerde çoğunlukla mutlak insülin eksikliğine neden olan otoimmün β -hücre yıkımına bağlıdır.

b) Tip 2 Diyabet (T2DM): Genellikle insülin direnci zemininde yeterli düzeyde β -hücre insülin salgısının ilerleyici kaybı nedeniyle meydana gelir.

c) Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM): Gebelik öncesi aşikâr diyabeti olmayan bireylerde gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde tespit edilen diyabettir.

d) Diğer nedenlere bağlı spesifik diyabet türleri: Monogenik diyabet sendromları (yenidoğan diyabeti ve gençlerde olgunlukta başlayan diyabet gibi), ekzokrin pankreas hastalıkları (pankreatit ve kistik fibroz gibi), ilaç veya kimyasal kaynaklı diyabet (organ nakli sonrası, glukokortikoid kullanımı, HIV/AIDS tedavisi alanlarda gibi)

Tablo 2: Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Diyabet Sınıflaması (2019)[2]

Tip 1 Diabetes Mellitus
Tip 2 Diabetes Mellitus
İlk Olarak Gebelikte Tespit Edilen Hiperglisemi <ul style="list-style-type: none">- Gebelikte diyabet- Gestasyonel diyabet
Diyabetin hibrit formları <ul style="list-style-type: none">- Erişkinde yavaş gelişen immün aracılı diyabet- Ketoza meyilli tip 2 diyabet
Diğer Spesifik Tipler <ul style="list-style-type: none">- Monogenik diyabet- β hücre fonksiyonunun monogenik defektleri- İnsülin etkisinin monogenik defektleri- Ekzokrin pankreasın hastalıkları- Endokrin hastalıklar- İlaç veya kimyasal nedenlerle uyarılan- İnfeksiyonlar- İmmün aracılı diyabetin sıra dışı spesifik formları- Diyabetle ilişkili olabilen diğer genetik sendromlar
Sınıflanmamış Diyabet <p>Bu kategori özellikle diyabet tanısının konulduğu sıralarda, henüz kategorilendirilmenin yapılamadığı dönemde geçici olarak kullanılmalıdır.</p>

2.1.7.1. Tip 1 Diabetes Mellitus

Diyabetlilerin %5-10'unu oluşturan ve daha önce insüline bağımlı diyabet, Tip I diyabet veya genç yaşta başlayan diyabet tabirleriyle tanımlanan diyabet formu, β hücrelerinin hücresel aracılı otoimmün yıkımından kaynaklanır. β -hücrelerinin immün yıkımının belirteçleri arasında adacık hücresi otoantikoları, insüline karşı otoantikolar, glutamik asit dekarboksilaza (GAD65) karşı otoantikolar ve tirozin

fosfatazlar IA-2 ve IA-2 β 'ya karşı otoantikolar bulunur. Bu otoantikolardan biri veya genellikle daha fazlası, hastaların %85-90'ında pozitif bulunur. Ayrıca hastalık, DQA ve DQB genlerine bağılı güçlü HLA ilişkilerine sahiptir ve DRB genlerinden etkilenir. HLA-DR/DQ allelleri, koruyucu veya predispozan olabilir [19].

2.1.7.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 DM, insüline bağımlı olmayan diyabet veya erişkin başlangıçlı diyabet olarak da isimlendirilir. Diyabet hastalarının neredeyse %90-95'ini oluşturur. Tip-2 diyabette değışken derecede insülin direnci ve kısmi insülin eksikliği bulunur.

Obezite tek başına bir insülin direnci nedenidir. Obez olmayan hastalarda, çoğunlukla karın bölgesinde vücut yağ yüzdesi artmıştır. Hiperglisemi kademeli gelişir ve ilk evrelerde semptomlar genellikle hastanın fark etmesine yetecek kadar şiddetli değıldir. Tip-2 diyabet genellikle yıllarca teşhis edilemez ancak bu hasta grubunda mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar gelişme riski fazladır. Bu diyabet formunda insülin seviyeleri normal veya yüksek olabilir. β -hücre fonksiyonları normal olsaydı hastalardaki yüksek kan şeker düzeylerine cevaben daha yüksek insülin düzeyleri beklenirdi. Tip-2 diyabette insülin salgısı da defektif olduğundan insülin direnci kompanse edilemez [18].

İnsülin direnci, hipergliseminin farmakolojik tedavisi ve/veya kilo vermeyele azalabilir ama nadiren normale döner. Tip-2 diyabet gelişme riski obezite, yaş ve sedanter yaşam ile artar. İnsülin direncini arttıran malnütrisyon, travma, gebelik, sigara, yanık, enfeksiyon, ilaçlar (beta bloker, diüretik, steroid, oral kontraseptifler vb), cerrahi işlemler gibi predispozan faktörler mevcuttur. GDM öyküsü, dislipidemi veya hipertansiyonu olanlarda daha sık görülür. Sıklığı farklı etnik gruplara göre değışkenlik gösterir. Karmaşık bir genetiğı vardır ve net olarak belirlenememiştir. Tip-2 diyabette ketoasidoz nadiren enfeksiyon gibi başka bir stres faktörü nedeniyle oluşabilir [19].

2.1.7.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)

Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM), hamilelik öncesi diyabet tanısı olmayan kadınlarda gebelik sırasında tespit edilen diyabet formudur. Normal gebelikte

pankreas β -hücre hiperplazisi, prolaktin ve insan plasental laktojenin uyarısından kaynaklıdır. Bu durum daha yüksek insülin düzeylerine sebep olur.

İnsülin direncinin artmasına büyüme hormonu, plasental laktojen, kortikotropin salgılatıcı hormon ve progesteron gibi diyabetojenik hormonların plasentadan salgılanması sebep olur. β -hücre hiperplazisine rağmen gebelikte insülin direncinin aşılabilmesi GDM'ye neden olur [21].

Gestasyonel diyabet tanısı için Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) önceden Diabetes Mellitus tanısı olmayan gebelere 24.-28. haftalar arasında en az 8 saatlik açlık veya 1 gecelik açlığı takiben uygulanır. [21].

2.1.7.4. Spesifik Diyabet Türleri

2.1.7.4.1. Monogenik Diyabet Sendromları

Beta hücre fonksiyon bozukluğuna neden olan monogenik defektler (MODY, neonatal diyabet) diyabet hastaları arasında %5'ten azını oluşturmaktadır [19]

2.1.7.4.1.1. Gençlerde Görülen Erişkin Tip Diyabet (MODY)

Genç hastalarda görülen ve erişkin başlangıçlı diyabet gibi seyreden monogenik diyabet (maturity onset diabetes of the young; MODY) şüphesi olan hastalar sıklıkla genç (diyabet tespit yaşı <25 yaş) ve ailesinde en az 2 kuşakta diyabet hastalığı olan (otozomal dominant geçişli), pankreas kapasitesi iyi olan, obez olmayan, insülin direnci olmayan hastalardır. İnsülin sekresyon mekanizmasında defekt vardır. Otoantikorlar bu grupta negatif bulunur. Kan şekeri regülasyonu düşük doz insülin tedavisiyle sağlanabilir veya insülin tedavisine ihtiyaç olmaz [19].

2.1.7.4.1.2. Neonatal Diyabet

Hayatın ilk 6 ayından önce tespit edilen ve %80-85 oranında monogenik defektlere bağlı ortaya çıkan diyabet türüdür ve geçici olabilir. Kalıcı türler sıklıkla beta hücrelerindeki K - ATP kanallarındaki mutasyonlar nedeniyle oluşmaktadır [19].

2.1.7.4.2. Transplantasyonla İlişkili Diyabet

Organ (böbrek, karaciğer) nakli sonrasında bazı sebeplerle (immunosupresifler, vb.) diyabet (PTDM; Post Transplant Diabetes Mellitus) ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle organ nakli yapılmış hastalarda stabil immunosupresif tedavi rejimine geçildiği ve akut infeksiyonun bulunmadığı durumda OGTT ile hiperglisemi taraması yapılması önerilir [19]

2.1.7.4.3. Pankreas Hastalıklarına Sekonder Diyabet

Pankreoprivik Diabetes Mellitus veya tip 3-c diyabet olarak da adlandırılan diyabet türü, ekzokrin pankreas hastalıkları da dahil diğer pankreas hastalıklarının da direkt bir sonucu olabilir.

En sık nedenler olarak kronik pankreatit, kistik fibröz, hemokromatoz, pankreatik duktal adenokarsinom ve geçirilmiş pankreas cerrahisi öyküsüdür. En sık sebep kronik pankreatittir. Tanı için en spesifik ve sensitif test fekal elastaz testidir [19], [22].

2.1.8. Diabetes Mellitus Komplikasyonları

2.1.8.1. Diabetes Mellitusun Akut Komplikasyonları

2.1.8.1.1. Diyabetik Ketoasidoz (DKA)

DKA, Tip 1 DM hastalarında daha sık görülen bir durum olup Tip 1 DM hastaları sıklıkla DKA ile tanı alırlar daha nadir olarak Tip 2 DM hastalarında da DKA gelişebilir. DM hastalarında sepsis, düzensiz ilaç kullanımı veya bazı ilaçların kullanımı, travma, geçirilmiş cerrahi, serebrovasküler olay, miyokard infarktüsü gibi provokatif durumlarda DKA gelişme riski artmaktadır [25], [26].

DKA tanısı sıklıkla laboratuvar testleri aracılığıyla konulur. Bu laboratuvar bulguları şunlardır;

- 1) Plazma glukoz seviyesi ≥ 250 mg/dL
- 2) Plazma pH ≤ 7.3
- 3) Plazma bikarbonat seviyesi ≤ 15 mEq/L

4) Plazma keton seviyesi ≥ 3 mmol/L / idrarda keton $\geq 2+$

Bu laboratuvar bulgularına bulantı, kusma, karın ağrısı, halsizlik, huzursuzluk, solunum sıkıntısı, keton kokan nefes gibi klinik bulgular eşlik edebilir [25].

Diyabetik ketoasidoz tedavisi insülin tedavisini ve rehidrasyonu içerir. Ayrıca insülin tedavisinden dolayı potasyum düzeyleri düşebileceği için tedavi sırasında potasyum takibi yapılması gerekir. Tedavi sırasında kan glukoz seviyeleri sık kontrol edilmelidir. DKA tablosunun gelişmemesi için düzenli ve doğru DM tedavisinin yapılması gereklidir [25], [27].

2.1.8.1.2. Hiperosmolar Hiperglisemik Sendrom

Hiperosmolar hiperglisemik nonketotik sendrom (HHNS), diyabetin yaşamı tehdit eden akut metabolik komplikasyonlarından biridir. Rölatif veya tam insülin eksikliği ve strese yanıt olarak salgılanan hormonların (katekolaminler, glukagon, büyüme hormonu ve kortizol) yüksek seviyeleri mevcuttur. HHNS hem Tip 1 DM hem Tip 2 DM'de görülebilse de DKA sıklıkla Tip 1 diyabetli hastalarda, HHNS ise Tip 2 diyabet hastalığı olanlarda meydana gelir. Bu komplikasyonların yönetimi, hastanın metabolik ve volüm durumunun dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi ve düzeltilmesi ile sağlanabilir [28].

HNSS için klasik klinik tablo, halsizlik, kusma, poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı, dehidratasyon, somnolans ve koma durumlarını içerir. Fizik muayenede bulgular arasında taşikardi, hipotansiyon, zayıf deri turgoru, bilinçte değişiklik, şok olabilir. HHNS'nin tedavisi hiperglisemi, dehidratasyon ve elektrolit dengesizliklerinin düzeltilmesidir [29].

2.1.8.1.3. Hipoglisemi

Diyabet tedavisi sırasında en sık ve hayatı tehlikeye atabilecek akut komplikasyonlarından biri olan hipogliseminin; çoklu risk faktörleri ve karmaşık patofizyolojisi vardır. İnsülin tedavisi ve sülfonilüre tedavisi alan hastalar hipoglisemi gelişme riski açısından daha yüksek risk taşır. Hastalarda semptomlar kan şekeri ≤ 70 mg/dL (≤ 3.89 mmol/L) düzeylerinde meydana çıkmaya başlasa dahi kan şekeri düzeyleri < 50 mg/dL (< 2.78 mmol/L) altı ciddi hipoglisemi olarak tanımlanır. Sık görülen belirtiler terleme, titreme, halsizlik, yorgunluk, huzursuzluk, ağız kuruluğu,

uyku hali, konsantrasyon eksikliği, konuşma bozukluğu ve daha ciddi olarak koma olabilir [26], [30].

2.1.8.1.4. Laktik Asidoz (LA)

Diyabetik hastada, ketozis tablosu olmadan laktik asit düzeyinin 5.0 mEq/L'nin üzerine çıkması ve asidoz tablosunun (pH <7.3) gelişmesi durumudur. Diyabetli hastalarda nadir görülen ancak oldukça önemli bir komplikasyondur. Laktik Asidoz nörolojik bozukluklara neden olabilir. Laktik Asidoz sıklıkla beklenmeyen katastrofik hipoksik olaylarla ilişkilidir, bu nedenle önleneme ihtimali düşüktür. Glisemik kontrolün iyi yapılması ve diğer risk faktörlerinin düzeltilmesi aracılığıyla diyabetik hastalarda doku hipoksisi yapabilecek sepsis ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi laktik asidoz gelişme insidansını düşürebilir. Laktik asidoz tedavisinde altta yatan neden tedavi edilmelidir. Volüm durumunun düzenlenmesi, kardiyak fonksiyonların iyileştirilmesi, enfektif durumların tedavisi ve hipergliseminin düzenlenmesi hedeflenmelidir. Temel hedef doku oksijenizasyonunu arttırmaktır [26].

2.1.8.2. Diabetes Mellitusun Kronik Komplikasyonları

2.1.8.2.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar

2.1.8.2.1.1. Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati diyabetik hasta popülasyonunun %90'ında 20 yıl içinde gelişmektedir. Tip 1 diyabette, retinopati tanısı anında nadiren tespit edilir ancak 15 yıllık hastada retinopati görülme ihtimali %90'ın üzerindedir. Tip 2 diyabette ise retinopati tanısı sırasında %20 oranında vardır ve 15 yıllık hastada retinopati sıklığı %60'a çıkar. Puberte ve gebelik dönemlerinde hormonal değişiklikler sebebiyle retinopati ilerleyişi hızlı olabilir. Retina damarlarında lezyonların artması ve yeni damar proliferasyonu sonucu gelişir. Diyabetik retinopati sınıflaması nonproliferatif ve proliferatif şeklindedir [31], [32].

2.1.8.2.1.2. Diyabetik Nefropati

Diyabetik Böbrek Hastalığı (Diyabetik nefropati) glomerül içi arteriollerin tahribatından dolayı böbrek fonksiyonlarının progresif olarak bozulmasıyla ortaya çıkan, diyabetin mikrovasküler komplikasyonudur. Gelişmiş ülkelerde son dönem böbrek yetmezliğinin en önemli sebebidir. Hipertansiyon, proteinüri, ve böbrek fonksiyonlarının progresif azalması ile karakterize bir komplikasyondur. Diyabet hastalarında mikroalbüminüri ve makroalbüminüri prevalansı yaklaşık %30-35 civarındadır. DM hastaları nefropati açısından tanı anında değerlendirilmelidir ve sonrasında yılda bir kez nefropati açısından değerlendirilmelidir [33].

2.1.8.2.1.3. Diyabetik Nöropati

Diyabet hastalarının yaklaşık yarısından fazlasında farklı derecelerde nöropati mevcuttur. Diyabetik nöropati; polinöropati, mononöropati veya otonomik nöropati gibi farklı şekillerde olabilir. Polinöropatide öncelikle periferik duyu kaybı vardır. Diyabetik nöropati travmatik olmayan amputasyonların önde gelen nedenidir, çünkü periferik makrovasküler ve mikrovasküler bağlantıların bozulması ile iyileşmeyen yaraların oluşmasına sebep olur [34]. Hiperglisemi direkt nöron parankiminde hasara neden olabilir veya nöronları besleyen arterlerde ateroskleroz nedeniyle nöronal iskemiyeye sebep olabilir. Polinöropati mononöropatiden daha siktir. Mononöropati izole olarak kranyal sinirlerde görülebilir [31].

2.1.8.2.2. Makrovasküler Komplikasyonlar

2.1.8.2.2.1. Diyabet ve Kardiyovasküler Hastalıklar (KVH)

Diyabetin ciddi komplikasyonlarından biri kardiyovasküler hastalıklardır. Diyabete bağlı kardiyovasküler hastalık gelişme sıklığı kadınlarda erkeklere göre daha fazladır. Diyabetli hastalarda insülin direnci, lipid metabolizmasında bozulma ve hipertansiyon görülebilir bu durumlarda kardiyovasküler hastalık riskini arttırmaktadır. DM hastalarında en sık görülen kardiyovasküler hastalıklar koroner kalp hastalığı ve kalp yetmezliğidir. Diyabetikler non-diyabetiklere göre daha yüksek kardiyovasküler hastalık nedeni ölüm riski taşırlar [35].

2.1.8.2.2.2. Diyabet ve Serebrovasküler Hastalıklar (SVH)

Diyabetli hasta popülasyonunda mortalite ve morbiditenin önde gelen sebebi serebrovasküler hastalıktır. İnme semptomları diyabetiklerde non diyabetiklere göre daha geç fark edildiği için fonksiyonel olarak daha kötü sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Diyabetik hasta popülasyonunun yaklaşık %20'si SVH nedeniyle ölmektedir [36].

2.1.8.2.2.3. Diyabet ve Periferik Arter Hastalığı (PAH)

Ekstremitte iskemisi ve zaman zaman topallama ile karakterize olan Periferik Arter Hastalığı diyabetik hasta grubunda daha sık görülmektedir. Tanı için ucuz ve non invaziv olarak ayak-el bileği basınç indeksi (ABI) kullanılmaktadır. ABI <0,9 pah için tanısaldır ve kardiyovasküler hastalıkların mortalite ve morbiditesi için bağımsız bir belirteçtir. Yaşam tarzı değişiklikleri, hiperglisemi kontrolü, dislipidemi tedavisi ve sigaranın bırakılması PAH ve kardiyovasküler hastalık riskini azaltmaktadır [37].

2.1.9. Diabetes Mellitus Tedavisi

Diyabet tedavisinde birincil hedef kan şekeri seviyelerini normal aralıkta tutmaktır, ikincil hedefler komplikasyonların yönetilmesidir. Tedavi şemasında öncelikle diyabetli kişinin yaşam tarzı değişiklikleri yapması gerekmektedir, buna ek olarak oral antidiyabetikler ve/veya insülinler gibi farmakolojik ajanlar kullanılabilir [38].

2.1.9.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Diyabetli hastalarda fiziksel egzersiz ve diyabetik diyet ile kilo kontrolü ve santral obezitenin azalmasının sağlanması vücutta insülin duyarlılığını arttırmaktadır ve tedavinin birinci basamağıdır. Alkol ve sigara tüketimi diyabet tedavisini kötü etkilemektedir [39].

2.1.9.2. Farmakolojik Tedaviler

Diyabet tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanları insülinler ve diyabet patofizyolojisindeki mekanizmalara karşı geliştirilmiş oral antidiyabetikler olarak ikiye ayırmak mümkündür [40].

2.1.9.2.1. İnsülin Tedavisi

Tip 1 DM hastaları ve oral antidiyabetikler ile yeterli glisemik kontrol sağlanamayan Tip 2 DM hastalarında insülin kullanılmaktadır. İnsülin kan glukozunun hücre içine girişini sağlayarak kan glukoz düzeylerini azaltmaktadır [40].

Diyabetli hastalarda insülin sekresyonunu taklit etmek üzere geliştirilen değişik etki sürelerine sahip farmakolojik ajanlar mevcuttur. Uzun etkili insülinler (glarjin, detemir ve degludec) vücutta bazal insülin seviyelerini sağlamak için kullanılır. Yemek sonrası glukoz düzeylerini düşürmek için kısa etkili (regüler), hızlı etkili (lispro, aspart, glulisin), karışım insülinler ve orta etkili (NPH) insülinler kullanılabilir [41].

İnsülin tedavisinin sık görülen komplikasyonları; kilo alımı, hipoglisemi ve enjeksiyon bölgesinde cilt altı lipohipertrofidir. Komplikasyonlar hasta uyumunu azaltmaktadır. İnsülin tedavisinin enjeksiyon tedavisi olması hasta uyumunu zorlaştırır [41].

2.1.9.2.2. Oral Antidiyabetik Ajanlar

2.1.9.2.2.1. Biguanidler

Biguanidler insülin reseptör aktivitesini arttırarak vücutta insülin duyarlılığını arttırlar ve vücudun var olan insüline cevabını arttırmış olurlar. Karaciğerde glikojenezi arttırıp, glukoneogenezi azaltırlar ve bu şekilde karaciğerden çıkan glukoz miktarını azaltır. Bağırsaklardan glukoz emilimini azaltırlar. Bu gruptan buformin ve fenformin laktik asidoz gelişme sıklığı nedeniyle klinik kullanımdan kaldırılmıştır. Bu gruptan laktik asidoz gelişme oranı daha az olan metformin tüm dünya çapında kullanılmaktadır [42].

2.1.9.2.2.2. Sulfonilüreler

Sulfonilüreler pankreasta ATP bağımlı potasyum kanallarında sulfonilüre reseptörüne bağlanarak insülin salgısını arttırarak etki gösterir. Sulfonilüreler Klorpropamid, Tolazamid, Tolbutamid, Asetoheksamid gibi 1. Nesil ve Glipizid, Glibenklamid, Glimepirid gibi 2. Nesil sulfonilüreler olarak ikiye ayrılmaktadır. 2. Nesil sulfonilüreler daha kısa plazma yarılanma ömrü, daha hızlı etki, etki süresinin

uzun olması ve artmış etkinlik gibi özelliklere sahiplerdir. Yaygın komplikasyonlar hipoglisemi, kilo alımı ve cilt reaksiyonlarıdır [43].

2.1.9.2.2.3. Meglitinidler

Meglitinidler pankreas β hücrelerinin plazma zarı üzerindeki ATP'ye duyarlı potasyum kanallarını kapatarak insülin salgısını arttırmaları. Bu grupta Repaglinide, nateglinid ve mitiglinid bulunur [43].

2.1.9.2.2.4. Tiazolidindionlar

Tiazolidindionlar diğer adıyla Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptör γ (PPAR γ) agonistleri olarak da bilinirler. Tiazolidindionlar protein ve glukoz metabolizmasını düzenler. 3 çeşit vardır: PPAR α , PPAR δ ve PPAR γ , glitazonlar yalnızca PPAR γ agonisti olarak görev yapar ve hücrelerin insülin duyarlılığını artırır, iskelet kasında glukoneogenezi azaltıp hücrelere glukoz girişini arttırarak glukoz düzeyini azaltır. Yağ asit emilimini ve üretimini azaltır [44].

Glitazonlar kilo artışı, ödem, kalp yetmezliği ve makula ödemi gibi komplikasyonlara neden olabilir. Konjestif kalp yetmezliği bulunan hastalarda glitazonlar kontraendikedir. Postmenopozal hastalarda glitazonlara bağlı osteoporotik kırık insidansında artış olduğu bildirilmiştir [45].

2.1.9.2.2.5. Amilin Analogları

Amilin pankreas β hücrelerinden insülin ile beraber salgılanan bir hormondur. Glukagon salgısını baskılayarak hem açlık kan şekerini hem de postprandiyal kan şekerini düşürür ve mide boşalmasını geciktirir. Amilin analogu olan Pramlintide asetat subkutan olarak olarak yemeklerden önce kullanılır. Amilin analoglarının sık gelişen yan etkileri; hipoglisemi, baş ağrısı, mide bulantısı ve kusmadır [46].

2.1.9.2.2.6. Glukagon Like Peptit 1 reseptör agonistleri (GLP-1 RA)

GLP-1, yemek yeme sonrası bağırsağın L hücrelerinden salgılanan bir peptittir ve 36 amino asit içerir. GLP-1, pankreasın β hücrelerinden insülin sentezini artırır, glukagon sekresyonunu azaltır, mide boşalmasını geciktirir ve doyma hissini artırır. Bu mekanizmalarla GLP-1 agonistleri glukoz seviyelerini iyileştirmenin yanında kilo

kontrolü de sağlar. HbA1c'yi %0.5-%1 arası düşürür. Bu grupta exenatide, albiglutide, liraglutide, dulaglutide ve liksisenatid gibi preparatlar bulunur. En sık yan etkileri mide bulantısı, kusma ve pankreatittir [47].

2.1.9.2.2.7. Dipeptidil Peptidaz-4 inhibitörleri (DPP4-İ)

DPP4 enzimi GLP-1 yıkımında rol oynayan bir enzimdir; DPP4 inhibisyonu GLP-1 aktivitesini arttıracığı için DPP4 inhibitörleri diyabet tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Bu grupta Sitagliptin, Linagliptin, Saxagliptin, Alogliptin ve Vildagliptin preparatları bulunur. DPP4-İ kilo üzerine nötr olup hipoglisemi yapmazlar. En sık yan etkileri ÜSYE belirtileri, karın ağrısı, bulantı ve pankreatittir [48].

2.1.9.2.2.8. Alfa-Glukozidaz İnhibitörleri (AGİ)

İntestinal a-glukozidazı yarışmalı olarak inhibe ederek polisakkaridlerin yıkımını azaltarak karbonhidratların sindirimini ve absorpsiyonunu yavaşlatır. Bu grupta akarboz bulunur. Akarboz; postprandiyal kan glukozunu düşürür, hipoglisemi riski düşüktür, vücut ağırlığı açısından nötr ve sistemik etkileri bulunmaz [49]. Akarbozun her ana öğünden önce alınması, gastrointestinal şikayetler (hazımsızlık, ishal), glukoz seviyelerini orta düzeyde düşürmesi ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik yapabilmesi dezavantajlarından [50].

2.1.9.2.2.9. SGLT 2 inhibitörleri (SGLT2-İ)

Normalde böbrekte filtrasyona uğrayan glukoz tümüyle geri emilir ve idrar ile atılmaz. Glukoz reabsorpsiyonu %90 SGLT-2 üzerinden gerçekleşir. Plazma glukoz seviyesi 180 mg/dL üzerine çıktığında, glukoz idrarla atılmaya başlar ve buna glukozüri denir. Diyabetlilerde, plazma glukoz seviyelerinin artmış olması, filtre edilen glukoz miktarını da artırır, enerji kaybını önlemek amacıyla eşik değerin yükseltilmesi glukozürinin azalmasına sebep olur. Bu durum hiperglisemiyi artırır ve diyabet gidişatını kötüye götürür. SGLT 2 inhibitörleri, glukozun idrarla atılma eşiğini düşürerek hiperglisemiyi düzenler. Bu grupta Empagliflozin ve Dapagliflozin gibi preparatlar bulunur [51].

Böbrekte glukoz reabsorpsiyonunun çoğunluğu SGLT 2 reseptörü üzerinden olur, %10-20'si proksimal tübülün distalinde bulunan SGLT-1 reseptörleriyle olur.

SGLT-2 reseptörleri inhibe edildiği zaman distale ulaşan glukoz miktarı arttığı için SGLT-1 reseptörlerinin glukoz reabsorbsiyon kapasitesi artar. Bu sebeple glukoz reabsorbsiyonunun %30-50 kadarı engellenebilir [52].

Bu grup ilaçların kalp yetersizliği (New York Kalp Cemiyeti-NYHA sınıflamasına göre sınıf II-IV) ve azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği olan hastalarda, diyabetten bağımsız endikasyon onayı da vardır [53].

SGLT 2 inhibisyonu, glukoz ve sodyumun idrarla atılması aracılığıyla osmotik diürez olur. Osmotik diürez idrar volümünün artmasına, kilo kaybına, kan basıncının düşmesine ve sempatik aktivite inhibisyonuna katkıda bulunur. Osmotik diürez intraglomerüler basıncı düşürür, mikroalbuminüri ve GFR açısından kabul edilebilir düşüşlere neden olur. İlaç kullanımının ilk zamanlarında belirgin olan bu düşüş, sonra stabil hale gelir [54], [55].

SGLT 2 inhibitörleri kullanımı osmotik diürezden kaynaklı hipotansiyon, dehidratasyon, sürekli glukozüri nedenli ürogenital sistem enfeksiyonlarında artma gibi komplikasyonları vardır [56], [57].

SGLT-2 kullanımının ciddi komplikasyonlarından biri öglisemik ketoasidozdur. Yüksek seviyelerde hiperglisemi olmadan ketoasidoz gelişebilir. SGLT-2 kullananlarda böbrek glukoz atılım miktarının artması sebebiyle endojen glukoz üretimi artmış olsa bile plazma glukoz düzeyleri normal olabilir. Hiperglisemi olmadığı durumlarda bile bulantı, kusma gibi şikayetler varsa ketoasidoz açısından dikkatli olunmalıdır [58].

2.2. C-REAKTİF PROTEİN (CRP)

CRP karaciğerde hepatositler aracılığıyla sentezlenen 106 kilodalton (kDa) ağırlığında, non-kovalent bağlı 5 alt birimden oluşan pentamerik yapıya sahip bir proteindir. CRP üretimi tümör nekrozis faktör, IL-1, IL-6 gibi sitokinler aracılığıyla doku inflamasyonuna yanıt olarak sentezlenir [59],[60].

İlk defa 1930'da Tillet ve Frances tarafından, aktif pnömokok pnömonisi geçiren hastaların serumlarında *Streptococcus pneumoniae* bulunan polisakkarit C ile birleştiği zaman çökelti oluşturan bir madde olarak belirlenmiştir [61]. İlerleyen zamanlarda bu proteinin pnömokok pnömonisine has olmadığı ve başka enfeksiyonlarda da salgılandığı tespit edilmiştir. Bu protein salgısının inflamatuvar

durumlara karşı vücudun erken verdiği bir cevap olduğu tespit edilmiş ve akut faz proteinleri diye tanımlanan diğer parametrelerin de karakterize edilmesini sağlamıştır [62].

CRP inflamasyona yanıt olarak ilk 6-8 saatte artmaya başlar ve 48 saat sonra pik seviyeye ulaşır, plazmadaki yarı ömrü yaklaşık 4-9 saattir [59]. CRP akut inflamasyonu göstermek için kullanıldığı gibi kronik inflamasyon bulunan hastalıkların akut alevlenmelerinde de kullanılmaktadır [63].

2.3. ALBÜMİN

Albümin 585 amino asitten ve 35 sistein kalıntısı içeren, 66 kDa ağırlığında, disülfid bağları oluşturan bir proteindir. Plazmadaki proteinlerinin yaklaşık olarak %60 kadarını oluşturur. Karaciğer esas salgılandığı organdır ve negatif akut faz reaktanıdır. Plazma konsantrasyonu 3,5 - 5 g/dl arasındadır ve eliminasyon yarı ömrü 15 - 19 gün arasındadır [64],[65].

Albüminin vücutta birçok işlevi vardır. Başlıca işlevleri arasında antioksidan ve enzimatik işlevler, ligand etkisi ve taşıyıcı işlevler gelmektedir. Albümin birçok endojen ve ekzojen bileşiğe bağlanabilir, çoğu ilaca ve ilaç metabolitlerine bağlanarak vücutta detoksifikasyonu sağlar. Vücutta sıvıların farklı alanlara geçmesine aracılık eder ve plazma onkotik basıncının %60-80'ini oluşturur [66], [67].

Serum albümin düzeyinin <3,5 gr/dl olması hipoalbüminemi olarak tanımlanır ancak <2,5 gr/dl seviyeleri daha anlamlıdır. Hipoalbüminemi akut hastalık, malnütrisyon, ileri evre kronik hastalıklar ve yaşlı hastalarda sık görülür [68]. Sepsis, majör cerrahi işlem ve travma sonrası 1 haftada serum albümin düzeylerinde 1 – 1,5 gr/dl azalma olabilmektedir [69]. Hipoalbüminemi diğer risk faktörlerinden ve primer hastalıktan bağımsız olarak mortalite ve morbidite oranlarını artırır [70].

2.4. CRP/ALBÜMİN ORANI (CAR)

CRP/Albümin oranı inflamasyon temelli ve inflamasyonun şiddeti ile ilişkili bir prognostik bir skordur [10]. CRP/Albümin oranının artması inflamasyonun arttığına göstergesidir [9]. CRP ve albümin kolay ölçülebilir, ucuz, hızlı ve kolay erişilebilir tetkiklerdir. İnflamasyonu gösteren diğer sitokinler (IL-6, TNF- α gibi) pahalı ve her merkezde bulunmayan tetkiklerdir. CAR diğer inflamasyon belirteçleri

ile kıyaslandığında kolay hesaplanabilir olması ve düşük maliyetli olması ile ön plana çıkmaktadır [71].

Preoperatif yüksek CRP/Albümin oranları kanser cerrahisi sonrası daha kötü sağkalım ile ilişkilidir [72]. Sepsis hastalarında yüksek CRP/Albümin oranları vücuttaki inflamatuvar yanıtı ve beslenme durumunu gösterir [73]. Sepsis hastalarında taburculuk sonrası 90 günlük prognozu ve 90 günlük mortaliteyi göstermede CRP/Albümin oranı tek başına CRP veya tek başına albümine göre daha anlamlı bulunmuştur [74]. Yüksek CAR inflamatuvar bağırsak hastalıklarında aktivasyon göstergesidir [75]. Yüksek CAR, ateroskleroz ve iskemik SVO şiddeti arasında korelasyon tespit edilmiştir [76]. Diyabetik ayak ülseri bulunan hastalarda CAR, CRP ve WBC'ye göre osteomyelit tahmininde daha anlamlı bulunmuştur [77]. Ciddi akut pankreatit hastalarında yüksek CAR, mortalite ile ilişkili bulunmuştur [78].

3. MATERYAL ve METOD

3.1. ÇALIŞMA ONAYI

Bu araştırma retrospektif bir çalışma olup, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu'nun 30.03.2023 tarihinde E-62977267-771-212484722 numaralı kararı ve Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 09.10.2023 tarihinde HNEAH-KAEK 2023/182-4302 numaralı kararı ile onay almıştır (Bkz EK 1, EK 2).

3.2. HASTALAR VE ÇALIŞMA DÜZENİ

Çalışmamızda 01/01/2010-01/04/2023 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezine başvuran hastalar retrospektif olarak taranarak 55 tip 2 DM hastası ve 55 DM olmayan hasta seçilmiştir. Tip 2 DM grubu kendi içinde %6,5<HbA1c<%7 ve HbA1c>%7 olarak ikiye ayrıldı ve korelasyon çalışması yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalar retrospektif olarak değerlendirilip hastanın yaşı, diyabet yaşı, boyu, kilosu, beden kitle indeksi, kronik hastalıkları, kullandığı ilaçlar, açlık kan glukozu, CRP, albümin, HbA1c, üre, kreatinin değerleri kayıt altına alınıp CRP/Albümin oranı tespit edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. 18 – 80 yaş aralığındaki hastalar
2. 01.01.2010-01.04.2023 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastanesine başvuran hastalar

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

1. Malignite öyküsü bulunan hastalar
2. Nefrotik Sendrom öyküsü bulunan hastalar
3. Proteinüri öyküsü bulunan hastalar
4. Kronik Karaciğer Hastalığı öyküsü bulunan hastalar
5. Aktif Enfeksiyonu bulunan hastalar
6. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları öyküsü bulunan hastalar

7. Romatoid Artrit öyküsü bulunan hastalar
8. Ailesel Akdeniz Ateşi öyküsü bulunan hastalar
9. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı öyküsü bulunan hastalar
10. Travma ve Yanık yarası bulunan hastalar
11. Akut Pankreatit hastaları
12. Malnütrisyonu bulunan hastalar
13. Kronik Böbrek Hastalığı bulunan hastalar
14. Eklampsi ve Preeklampsi öyküsü bulunan hastalar

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, kategorik veriler ise sayı ve yüzde şeklinde ifade edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normallik analizler Kolmogorov-Smirnov Uyum İyiliği testi ile yapılmıştır. Veriler normal dağılıma uygun çıktığı durumlarda Student's T Testi, uymadığı durumlarda Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Kategorik veriler arasındaki farkın değerlendirilmesi Ki-kare Testi ile yapılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki doğrusal ilişki Spearman Korelasyon Testi ile test edilmiştir. Tip 2 DM hastalarında CRP/Albümin, Açlık Kan Glukozu ve HbA1c değerleri için kesim (cut-off) değerleri Receiver Operating Characteristics (ROC) eğrisi analizi ile incelenmiştir. Anlamli sınır değerlerinin varlığında bu sınırların sensitivite, spesifite değerleri hesaplanmıştır. Tip 1 hata düzeyinin %5'in altında olduğu durumlar testin tanısal değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Analizler IBM SPSS versiyon 22.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) ile yapılarak, istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Araştırmamıza kontrol grubunda n=55 ve Tip 2 DM grubunda (n=55) olmak üzere toplam 110 hasta katılmıştır. Tip 2 DM ve kontrol grupları arasında cinsiyet oranları açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir (p=0.182). Tip 2 DM grubu ve kontrol grubu arasında yaş açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir (p=0.137). Tip 2 DM hastalarının VKİ ortalamalarının (29,72 ±4,65 kg/m²), kontrol grubuna göre (26,75 ±4,05 kg/m²) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek düzeylerde olduğu bulunmuştur (p=0.001) (Tablo 3).

Tablo 3: Grupların Bazı Sosyodemografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Kontrol Grubu		Tip 2 DM		p
	n	%	n	%	
Cinsiyet					
Kadın	31	64	24	36	0,182*
Erkek	24	36	31	64	
Yaş (YIL)	52,2 ± 12,9		54,7±11,1		<0,137**
Vücut Kitle İndeksi kg/m²	26,75 ±4,05		29,72 ±4,65		0,001***
*Ki-kare Test, ** Mann Whitney U Testi, *** Student's T Testi					

Tablo 4: Grupların Eşlik Eden Hastalıklarına İlişkin Özelliklerinin Dağılımı

Eşlik Eden Kronik Hastalık Durumu	Kontrol Grubu		Tip 2 DM	
	n	%	n	%
Yok	45	81,9	19	34,5
Var	10	18,1	36	65,5
Hipertansiyon	4	7,2	9	16,3
Hiperlipidemi	6	10,9	24	43,8
Graves Hastalığı	-	-	1	1,8
Benign Prostat Hiperplazisi	-	-	1	1,8
Koronere Arter Hastalığı	-	-	1	1,8
n birden fazla				

Grupların eşlik eden kronik hastalık varlığına bakıldığında; Tip 2 DM hastalarının %67,3'ünde (n=37), kontrol grubunun ise %16,4'ünde (n=9) kronik hastalığı olduğu belirlenmiştir. Tip 2 DM hastalarının % 16,4'ünde (n=9) HT, %43,6'sında (n=24) HPL, % 1,8'inde (n=1) Graves, % 1,8'inde (n=1) BPH, % 1,8'inde (n=1) KAH olduğu saptanmıştır. Kontrol grubu hastalarının %7,3'ünde (n=4) HT, % 10,9'unda (n=6) HPL olduğu belirlenmiştir (Tablo 4).

Tablo 5: Tip 2 DM Hastaları ve Kontrol Grubunun Bazı Kan Değerlerine İlişkin Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Kontrol Grubu Ort ± ss	Tip 2 DM Ort ± ss	p
Açlık kan glukozu (mg/dL)	94,8 ± 8,1	148,1±46,9	<0,001*
HbA1c %	5,53 ±0,34	7,88±1,79	<0,001*
CRP (mg/L)	1,45±1,20	3,29 ±2,20	<0,001**
Albümin (g/dL)	4,6±0,3	4,4 ± 0,3	0,001*
CRP/Albümin	0,31±0,26	0,75 ±0,48	<0,001**
Üre (mg/dL)	25,3±8,2	30,2±10,3	0,007**
Kreatinin (mg/dL)	0,81±0,15	0,77±0,18	0,228**
Spot idrarda mikroalbumin (mg/L)	6,78±4,87	23,37± 6,22	0,001*
* Mann Whitney U Testi, ** Student's T Testi			

Tip 2 DM grubunda ortalama açlık kan glukozu (148,1±46,9), HbA1c (7,88±1,79), CRP (3,29 ±2,20), CRP/Albümin (0,75 ±0,48), üre (30,2±10,3), spot idrarda mikroalbumin (23,37± 6,22) şeklindeydi. Kontrol grubunda ortalama açlık kan glukozu (94,8 ± 8,1), HbA1c (5,53 ±0,34), CRP (1,45±1,20), CRP/Albümin (0,31±0,26), üre (25,3±8,2), spot idrarda mikroalbumin (6,78±4,87) şeklindeydi ve istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek düzeylerde olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla p=0.000, p=0.000, p=0.000, p=0.000, p=0,007, p=0.000). Kontrol grubunda albümin ortalamalarının (4,6±0,3), Tip 2 DM grubuna göre (4,4 ± 0,3) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek düzeyde olduğu tespit edilmiştir (p=0,001). Kontrol grubunda kreatinin ortalamalarının (0,81±0,15), Tip 2 DM grubuna göre (0,77±0,18) yüksek düzeyde olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0,228) (Tablo 5).

Tablo 6: Kontrol Grubunda Serum CRP/Albümin Düzeyinin Bazı Parametreler ile Korelasyonu

		CRP/Albümin
Açlık kan glukozu (mg/dL)	r	-0,164
	p	0,231
	N	55
Üre (mg/dL)	r	0,177
	p	0,196
	N	55
Kreatinin (mg/dL)	r	-0,076
	p	0,582
	N	55
Spot idrarda mikroalbümin (mg/L)	r	-0,069
	p	0,616
	N	55
Yaş (Yıl)	r	0,054
	p	0,697
	N	55
Vücut Kitle İndeksi (kg/m²)	r	0,305
	p	0,023*
	N	55
*Spearman Korelasyon		

Kontrol grubunda serum CRP/Albümin düzeyleri ile VKİ düzeyleri arasında, pozitif yönde, düşük derecede kuvvetli istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir ($r=0.305$, $p=0.023$). Tip 2 DM grubunda serum CRP/Albümin düzeyleri ile açlık kan glukozu, üre, kreatinin, spot idrarda mikroalbümin, yaş parametreleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 6).

Tablo 7: Tip 2 DM Hastalarında serum CRP/Albümin düzeyinin Bazı parametreler ile korelasyonu

		CRP/Albümin
Açlık kan glukozu (mg/dL)	r	-0,242
	p	0,075
	N	55
Üre (mg/dL)	r	0,049
	p	0,721
	N	55
Kreatinin (mg/dL)	r	-0,011
	p	0,934
	N	55
Spot İdrarda Mikroalbümin (mg/L)	r	0,158
	p	0,250
	N	55
Yaş (Yıl)	r	-0,133
	p	0,335
	N	55
Vücut Kitle İndeksi (kg/m²)	r	0,157
	p	0,252
	N	55
Spearman Korelasyon		

Tip 2 DM grubunda serum CRP/Albümin düzeyleri ile açlık kan glukozu, üre, kreatinin, spot idrarda mikroalbümin, yaş, VKİ parametreleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 7).

Tablo 8: HbA1c Değerlerine Göre Hastaların Bazı Kan Değerlerine İlişkin Özelliklerinin Karşılaştırılması

	6,50<HbA1c<6,99	7<HbA1c<13,5	P
	Ort ± ss	Ort ± ss	
Açlık Kan Glukozu (mg/dL)	124±25,3	164,1±51,2	0,001*
HbA1c %	6,6±0,2	8,7±1,9	<0,001*
CRP (mg/L)	3,15±2,67	3,39±1,85	0,249*
Albümin (gr/dL)	4,36±0,27	4,39±0,28	0,510*
CRP/Albümin	0,72±0,59	0,77±0,41	0,299*
Üre (mg/dL)	30,9±10,2	29,7±10,5	0,390*
Kreatinin (mg/dL)	0,82±0,18	0,74±0,17	0,103**
Spot İdrarda Mikroalbumin (mg/L)	20,69±23,22	25,17±28,26	0,376*
* Mann Whitney U Testi, ** Student's T Testi			

(%7<HbA1c<%13,5) grubunun açlık kan glukozu, HbA1c ortalamalarının (sırasıyla 164,1±51,2 ve 8,7±1,9), (%6,50<HbA1c<%6,99) grubuna göre (sırasıyla 124±25,3 ve 6,6±0,2) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek düzeylerde olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla p=0.001 p=0.000). (%7<HbA1c<%13,5) grubunun CRP, albümin, CRP/Albümin, spot idrarda mikroalbumin ortalamalarının (sırasıyla 3,39±1,85, 4,39±0,28, 0,77±0,41 ve 25,17±28,26), (%6,50<HbA1c<%6,99) grubuna göre (sırasıyla 3,15±2,67, 4,39±0,28, 0,77±0,41 ve 25,17±28,26) yüksek düzeyde olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0,05). (%6,50<HbA1c<%6,99) grubunun üre ortalamalarının (30,9±10,2), (%7<HbA1c<%13,5) grubuna göre (29,7±10,5) yüksek düzeyde olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0,05) (Tablo 8).

5. TARTIŞMA

Diabetes Mellitus (DM), kan şekeri seviyelerinin yükselmesi ile karakterize olan bir dizi metabolik bozukluk olarak tanımlanır. DM tanılı hastalar, yaşam kalitesinin bozulması, beklenen sağkalımda azalma ve daha yoğun maliyet gerektiren tedavi ve bakım ile sonuçlanabilecek risklerle karşı karşıya kalır [1].

Tüm dünyada her altı saniye içerisinde 2 kişi DM tanısı alıyor ve 1 kişi DM'ye bağlı nedenlerden ötürü kaybediliyor. DM dünya çapında 1 yılda bir milyondan daha fazla amputasyondan sorumludur ve önümüzdeki on yıl içerisinde, ölüm oranının %25 kadar artması ve DM tanılı hastaların 3/4'ünün düşük - orta gelirli ülkelerde yaşaması beklenmektedir [3]. DM prevalansı 2045 yılı için %9,9'a yükseleceği tahmin edilmektedir.

Hem DM hem de DM risk grubu popülasyonunun büyüklüğü düşünüldüğünde ülke ekonomisi ve sosyal kalkınma programları üzerinde oluşturacağı yük artmaktadır. Bu sebeple DM çok ciddi bir halk sağlığı problemi olduğu için epidemiyolojik çalışmalar tüm dünyada halk sağlığı konusundaki etkisini kavramak ve DM önleme, erken teşhis ve bakım için kaynakları planlamak çok önemli hale geliyor [1].

C-reaktif protein (CRP) karaciğerde hepatositler tarafından sentezlenir. CRP enfektif ve inflamatuvar durumların teşhisi ve izlenmesi için en sık kullanılan akut faz reaktanıdır [4], [5]. CRP proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar aktivitesi olsa da antiinflamatuvar aktivitesi ön plandadır. Nekrotik ve apoptotik hücrelerin temizlenmesi, fosfokoline bağlanarak patojenlere karşı savunma görevlerini iletme özelliğine de sahip pozitif bir akut faz reaktanıdır [6], [7].

Albümin plazma onkotik basıncını belirleyen ve plazmada en fazla miktarda bulunan, vücut kompartmanları arasındaki sıvı dengesini sağlayan monomerik yapıda bir proteindir. Albümin karaciğerde günlük olarak 200mg/kg albümin sentezlenir. Vücutta toplam 300-500g kadardır. Albüminin normal serum değeri 3-5g/dl'dir. Albümin serum yarı ömrü yaklaşık 20 gündür. Serum albümin düzeyi hastanın beslenme durumu, serum onkotik basıncı, çeşitli sitokin ve hormonların kontrolündedir. Albümin düzeyi karaciğerin sentez kapasitesini göstermesi açısından da ayrıca önemlidir [8].

CRP ve albümin düzeyleri enfektif hastalıklarda, inflamatuvar süreçlerde ve malign hastalıklarda değişkenlik göstermektedir. Bu değişkenlik CRP/albümin oranının birçok hastalığın ciddiyetini ve prognozunu göstermede yeni kullanılabilecek bir marker olabileceğini düşündürmektedir. Daha yüksek bir oran daha şiddetli bir inflamasyon göstergesidir [9], [10].

Çalışmamızda CRP/Albümin oranını HbA1c <%6, HbA1c %6.5-7 ve HbA1c >%7 olan hasta gruplarında kıyaslayarak CRP/Albümin oranının tip 2 diyabet hastalarında diyabet parametreleri ile korelasyonu olup olmadığını tespit etmeyi amaçladık.

Çalışmamıza kontrol grubunda n=55 ve Tip 2 DM grubunda (n=55) olmak üzere toplam 110 hasta katılmıştır. Tip 2 DM ve kontrol grupları arasında cinsiyet oranları açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir. Tip 2 DM hastalarının yaş ortalamaları (54,7±11,1 yıl) ile kontrol grubu yaş ortalamaları (52,2 ± 12,9 yıl) arasında istatistiksel olarak fark tespit edilmemiştir.

Çalışmamızda Tip 2 DM hastalarının VKİ ortalamaları (29,72 ±4,65 kg/m²), kontrol grubu VKİ ortalamaları (26,75 ±4,05 kg/m²) olarak tespit edilmiştir. VKİ yüksekliği Tip 2 DM grubunda anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir. Yüksek VKİ diğer faktörlerden bağımsız olarak dm için predispozan faktördür [12]. Bizim çalışmamızda CAR ile VKİ arasında Tip 2 DM grubunda anlamlı korelasyon tespit edilmemiştir ancak kontrol grubunda CAR ile VKİ arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Çalışkan ve Ark.'nın 277 hasta ile 2022 yılında yaptığı çalışmada dm grubunda VKİ 27,2 kg/m² kontrol grubunda VKİ 26,7 kg/m² olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada da CAR ile VKİ arasında anlamlı korelasyon tespit edilmemiştir [71].

Violi ve Ark.'nın yoğun bakımda yaptığı çalışmada albümin <3,5 olan hastalarda kreatinin 1,29 ± 0,9 mg/dL ve high sensitive-CRP 115 mg/L, albümin >3,5 olan hastalarda kreatinin 1,13 ± 0,41 mg/dL, high sensitive-CRP 45 mg/L olarak tespit edilmiştir. Gruplar karşılaştırıldığında hipoalbüminemisi olan grupta anlamlı olarak kreatinin ve high sensitive-CRP daha yüksek tespit edilmiştir [79]. Hipoalbüminemi CAR'ı değiştireceğinden dolayı hipoalbüminemisi olan hastalar çalışmamıza dahil edilmemiştir. Bizim çalışmamızda Tip 2 DM grubunda üre 30,2 ± 10,3 mg/dL, kreatinin 0,77 ± 0,18 mg/dL, kontrol grubunda üre 25,3 ± 8,2 mg/dL, kreatinin 0,81 ±

0,15 mg/dL olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda hastalar üre ve kreatinin açısından kıyaslandığında hastalar arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. CAR ile kreatinin arasında anlamlı korelasyon tespit edilmemiştir. Çalışmamızda proteinüri hipoalbuminemi yapacağından dolayı dışlama kriteri olarak kabul edilmiştir, bu nedenle diyabetik nefropati hastaları çalışmamıza dahil edilmemiştir. Satılmış ve Ark.'nın yaptığı çalışmada diyabetik nefropatili hastalarda CAR araştırılmıştır. CAR ile hastalığın evresi arasında anlamlı korelasyon tespit edilmiştir. Korelasyonun ilerlemiş hastalık ve proteinüri şiddeti ile ilgili olabileceği öngörülmüştür. Diyabetik nefropatili hastalarda %79 sensitivite %78 spesiflik ile CAR>0.82 tespit edilmiştir [80].

CRP hepatositlerden salgılanan inflamatuvar süreçlerin tanı ve takibinde en sık kullanılan akut faz reaktandır [4], [5]. Çalışmamızdaki hastalar CRP düzeyleri açısından kıyaslandığından Tip 2 DM grubu için CRP ortalaması 1,45±1,20 mg/L, kontrol grubu için CRP ortalaması 3,29 ±2,20 mg/L olarak tespit edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Pitsavos ve Ark.'nın yaptığı çalışmada 3042 hasta incelenmiş ve CRP (%57), IL-6 (%22) ve TNF- α (%60) Tip 2 DM grubunda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir [81]. Duncan ve Ark.'nın yaptığı toplumda ateroskleroz riski ile ilgili çalışmada CRP ve IL-6'nın diyabet gelişimde rolü olduğu tespit edilmiştir [82].

Literatüre bakıldığında albümin düzeyi ile kardiyak hastalıklar ve insülin metabolizması ile alakalı çeşitli yayınların olduğu görülmüştür. Ishizaka ve Ark.'nın yaptığı çalışmada düşük albümin düzeyleri ile KAH ve kardiyak nedenli mortalite riski arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir [83]. Cheol ve Ark.'nın yaptığı çalışmaya göre yüksek albümin düzeyleri ile metabolik sendrom ve insülin direnci arasında bağlantı olabileceği düşünülmüştür [84]. Bizim çalışmamızda kontrol grubunda albümin ortalaması 4,6±0,3 g/dL, DM grubunda albümin ortalaması 4,4 ± 0,3 g/dL olarak tespit edilmiştir ve istatistiki olarak anlamlı kabul edilmiştir. Çalışkan ve Ark.'nın yaptığı çalışmada diyabetik ve non-diyabetik hasta grubunda albümin düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir [71].

Bizim çalışmamızda CAR, HbA1c'ye göre diyabetik ve non diyabetik hastalarda karşılaştırılmıştır. CAR cut-off 0,53 olarak tespit edilmiştir. Diyabetik hasta grubunda CAR 0,75 ±0,48 olarak tespit edilmiştir, kontrol grubunda CAR

0,31±0,26 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda diyabetik hastalar ve non-diyabetik hastalar kıyaslandığında CAR diyabetik hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiştir. Diyabetik hasta grubunu HbA1c'ye göre %6,5-7 ve %7 üzerindeki hastalar olarak grupladığımızda, iki grup arasında CAR yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı olarak tespit edilmemiştir. Çalışkan ve arkadaşlarının 277 hasta ile yaptığı çalışmada da CAR diyabetik hastalarda ortalama 0,26 kontrol grubunda 0,20 olarak tespit edilmiş ve istatistiki olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Diyabetin şiddetini göstermede CRP ve CAR kıyaslanmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. CRP diyabetik hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir. Albümin diyabetik grupta daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir. Bu durum CAR yüksekliğinin çoğunlukla CRP yükselmesine bağlı olduğunu düşündürmüştür [71]. Metabolik sendrom ve insülin direnci albümin düzeylerini arttırmaktadır. Bu nedenle CAR yüksekliği diyabetik hastalarda daha az oranda albümine bağlıdır [84]. 2019 yılında Bayrak ve arkadaşlarının 216 hasta ile yaptığı çalışmada en az bir komplikasyon gelişen diyabet hastaları ile non diyabetik kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Diyabetik grupta CAR ortalama 0,15 tespit edilmiştir, non diyabetik grupta CAR ortalama 0,07 tespit edilmiştir. CAR komplikasyon gelişen diyabetik grupta yüksek tespit edilmiştir ancak CAR için standart bir cut-off bulunmadığı için komplikasyon gelişme riskini tahmin etmek için yetersiz bulunmuştur [85].

CAR kolay hesaplanabilir ve ucuz olması sebebiyle, CAR'ın çeşitli hastalıklarda prognostik bir belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağı konusunda birçok güncel çalışma yapılmaktadır. Kaplan ve arkadaşlarının 192 hasta ile yaptığı çalışmada CAR ile Ranson skoru ve Atlanta sınıflaması karşılaştırılmış. Akut Pankreatite bağlı mortalite ve hastanede kalış süreleri ile CAR arasında korelasyon tespit edilmiştir [10]. Zhou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Crohn hastalarında mukozal iyileşmeyi belirlemede CAR; trombosit/lenfosit oranına ve trombosit/albumin oranına göre daha duyarlı olarak tespit edilmiştir [86]. Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CAR inflamatuvar bağırsak hastalığında hastalık aktivitesini belirlemede anlamlı bir parametre olarak tespit edilmiştir [75]. Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CAR ile HBV'ye bağlı dekompanse siroza bağlı 1 aylık mortaliteyi ön görmeye kullanılabileceği tespit edilmiştir. MELD, Child-Pugh

skorları ile CAR arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir [78]. Yıldırım ve arkadaşlarının 269 hasta ile yaptığı çalışmada iskemik SVO ve ateroskleroz şiddeti ile CAR arasında korelasyon tespit edilmiştir [76]. Eren ve Ark'ın 97 hasta ile yaptığı çalışmada CAR, tek başına CRP ve WBC'ye göre osteomyelit tahmininde daha anlamlı bulunmuştur [77]. Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada septik şok ve şiddetli sepsis hastalarında yatıştan 72 saat sonraki CAR ile 180 günlük mortalite arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir [87]. Park ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yoğun bakım ünitesindeki hastaların mortalite oranları ve CAR arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir [88]. In Sai ve arkadaşlarının 100 hasta ile yaptığı çalışmada yoğun bakım ünitesindeki hastalarda CAR ve laktat/albumin oranı karşılaştırılmış. Mortalite riski belirlemek için CAR, laktat/albumin oranına göre daha kullanışlı bulunmuştur [89]. Donlon ve arkadaşlarının acil abdominal ameliyatlarda yara yeri enfeksiyonu ile ilgili yaptığı çalışmada post-op 24. Ve 48. Saatte CAR kullanımının yara yeri enfeksiyonu tahmininde anlamlı bulmuşlardır [90]. Bizim çalışmamız klinik pratikte çalışılması kolay ve ucuz olan parametrelerin, hastalığın inflamatuvar seyrini daha kesin bir şekilde ortaya konulması konusunda ek bir görüş sunabilir mi diye yürütülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmamıştır.

Çalışmamızın Kısıtlılıkları

Çalışmamız tek merkezli, retrospektif, hasta sayısının az olması olması temel kısıtlılıklarımızdır. Çalışmamızda belgelendirilemeyen ilaç kullanımı ve komorbideteler gibi CRP ve Albumin düzeyini değiştirebilecek faktörler bulunabilir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda diyabetik ve non diyabetik hasta grubunda CAR ile diyabet parametreleri arasındaki korelasyonu araştırdık. Diyabetik hastalar ve non-diyabetik hastalar karşılaştırıldığında diyabetik grupta CAR, istatistiksel olarak anlamlı derecede yükselmekte ancak diyabetik hastalar kontrollü diyabet ($HbA1c < \%7$) ve kontrolsüz diyabet ($HbA1c > \%7$) olarak ayrılıp alt grup analizi yapıldığında HbA1c ile CAR arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır.

CAR multifaktöryel olarak değişebileceğinden ve standart bir cut-off bulunmadığından Diabetes Mellitus için bir tanı testi olarak kullanılamayacağı düşünülmektedir. CAR ile inflamasyon şiddeti arasında anlamlı korelasyon bulunmaktadır.

7. KAYNAKLAR

- [1] N. H. Cho *vd.*, “IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045”, *Diabetes research and clinical practice*, c. 138, ss. 271-281, 2018.
- [2] S. Kaptoge *vd.*, “World Health Organization cardiovascular disease risk charts: revised models to estimate risk in 21 global regions”, *The Lancet Global Health*, c. 7, sy 10, ss. e1332-e1345, Eki. 2019, doi: 10.1016/S2214-109X(19)30318-3.
- [3] M. da G. Pereira, “Beyond Life Style Interventions in Type 2 Diabetes”, *Rev Lat Am Enfermagem*, c. 24, s. e2765, Kas. 2016, doi: 10.1590/1518-8345.0000.2765.
- [4] C. Bray *vd.*, “Erythrocyte Sedimentation Rate and C-reactive Protein Measurements and Their Relevance in Clinical Medicine”, c. 115, sy 6, 2016.
- [5] J. Watson, I. de Salis, W. Hamilton, ve C. Salisbury, “‘I’m fishing really’ — inflammatory marker testing in primary care: a qualitative study”, *Br J Gen Pract*, c. 66, sy 644, ss. e200-e206, Mar. 2016, doi: 10.3399/bjgp16X683857.
- [6] J. E. Volanakis, “Human C-reactive protein: expression, structure, and function”, *Molecular Immunology*, c. 38, sy 2, ss. 189-197, Ağu. 2001, doi: 10.1016/S0161-5890(01)00042-6.
- [7] L. Marnell, C. Mold, ve T. W. Du Clos, “C-reactive protein: Ligands, receptors and role in inflammation”, *Clinical Immunology*, c. 117, sy 2, ss. 104-111, Kas. 2005, doi: 10.1016/j.clim.2005.08.004.
- [8] M. A. Rothschild, M. Oratz, ve S. S. Schreiber, “Serum albumin”, *Hepatology*, c. 8, sy 2, ss. 385-401, 1988, doi: 10.1002/hep.1840080234.
- [9] E. Fairclough, E. Cairns, J. Hamilton, ve C. Kelly, “Evaluation of a modified early warning system for acute medical admissions and comparison with C-reactive protein/albumin ratio as a predictor of patient outcome”, *Clin Med (Lond)*, c. 9, sy 1, ss. 30-33, Şub. 2009, doi: 10.7861/clinmedicine.9-1-30.
- [10] M. Kaplan *vd.*, “Predictive value of C-reactive protein/albumin ratio in acute pancreatitis”, *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, c. 16, sy 4, ss. 424-430, Ağu. 2017, doi: 10.1016/S1499-3872(17)60007-9.
- [11] U. Masharani ve M. S. German, “17. Pancreatic Hormones and Diabetes Mellitus”, 2011, Erişim: 21 Ocak 2024. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <https://www.accessscience.com/binary/mheasworks/e30b471693ea1180/cbe510b5d92d9d6be004c021d92ef74de761dbb7ac3b96d2050f2ab0e050621f/pancreatic-hormones-and-diabetes-mellitus.pdf>
- [12] “Homepage | BMJ Open Diabetes Research & Care”, BMJ Open Diabetes Research & Care. Erişim: 21 Ocak 2024. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <https://drc.bmj.com>
- [13] L. Yuen *vd.*, “Projections of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy in 2019 and beyond: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas”, *Diabetes research and clinical practice*, c. 157, s. 107841, 2019.

- [14] I. Satman *vd.*, “Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults”, *European journal of epidemiology*, c. 28, ss. 169-180, 2013.
- [15] A. Y. Mayorov, “Insulin resistance in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus”, *Diabetes mellitus*, c. 14, sy 1, ss. 35-45, 2011.
- [16] A. Ojha, U. Ojha, R. Mohammed, A. Chandrashekar, ve H. Ojha, “Current perspective on the role of insulin and glucagon in the pathogenesis and treatment of type 2 diabetes mellitus”, *Clinical pharmacology: advances and applications*, ss. 57-65, 2019.
- [17] J. S. Skyler *vd.*, “Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis”, *Diabetes*, c. 66, sy 2, ss. 241-255, 2017.
- [18] J. S. Skyler, “Diabetes mellitus: pathogenesis and treatment strategies”, *Journal of medicinal chemistry*, c. 47, sy 17, ss. 4113-4117, 2004.
- [19] “2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021 | Diabetes Care | American Diabetes Association”. Erişim: 06 Şubat 2024. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: https://diabetesjournals.org/care/article/44/Supplement_1/S15/30859/2-Classification-and-Diagnosis-of-Diabetes
- [20] N. Bansal, “Prediabetes diagnosis and treatment: A review”, *World J Diabetes*, c. 6, sy 2, ss. 296-303, Mar. 2015, doi: 10.4239/wjd.v6.i2.296.
- [21] A. Kautzky-Willer, D. Bancher-Todesca, A. Pollak, A. Repa, M. Lechleitner, ve R. Weitgasser, “Gestationsdiabetes (GDM).”, *Wiener klinische Wochenschrift*, c. 124, 2012, Erişim: 17 Şubat 2024. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: https://www.researchgate.net/profile/Michael-Stur-2/publication/292563601_Diabetes_mellitus_-_Guidelines_for_the_practice_-_published_by_the_Austrian_Diabetes_Association/links/56b9e84408ae3b658a8a3410/Diabetes-mellitus-Guidelines-for-the-practice-published-by-the-Austrian-Diabetes-Association.pdf#page=63
- [22] P. A. Hart *vd.*, “Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer”, *Lancet Gastroenterol Hepatol*, c. 1, sy 3, ss. 226-237, Kas. 2016, doi: 10.1016/S2468-1253(16)30106-6.
- [23] S. Padhi, A. K. Nayak, ve A. Behera, “Type II diabetes mellitus: a review on recent drug based therapeutics”, *Biomed Pharmacother*, c. 131, s. 110708, Kas. 2020, doi: 10.1016/j.biopha.2020.110708.
- [24] D. M. Nathan, “Long-term complications of diabetes mellitus”, *N Engl J Med*, c. 328, sy 23, ss. 1676-1685, Haz. 1993, doi: 10.1056/NEJM199306103282306.
- [25] K. Evans, “Diabetic ketoacidosis: update on management”, *Clin Med (Lond)*, c. 19, sy 5, ss. 396-398, Eyl. 2019, doi: 10.7861/clinmed.2019-0284.
- [26] D. Murphy, “Acute complications of diabetes mellitus”, *Nurse Pract Forum*, c. 9, sy 2, ss. 69-73, Haz. 1998.
- [27] “Diabetic ketoacidosis”, *Nat Rev Dis Primers*, c. 6, sy 1, s. 41, May. 2020, doi: 10.1038/s41572-020-0180-2.

- [28] M. F. Delaney, A. Zisman, ve W. M. Kettle, “DIABETIC KETOACIDOSIS AND HYPERGLYCEMIC HYPEROSMOLAR NONKETOTIC SYNDROME”, *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, c. 29, sy 4, ss. 683-705, Ara. 2000, doi: 10.1016/S0889-8529(05)70159-6.
- [29] “Hyperglycemic Crises in Diabetes - ProQuest”. Erişim: 19 Şubat 2024. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <https://www.proquest.com/openview/e8dc200b6b141b3ebfe3a1c43edb05b9/1?pq-origsite=gscholar&cbl=47715>
- [30] P. E. Cryer, “Hypoglycemia in diabetes: pathophysiological mechanisms and diurnal variation”, içinde *Progress in Brain Research*, c. 153, A. Kalsbeek, E. Fliers, M. A. Hofman, D. F. Swaab, E. J. W. van Someren, ve R. M. Buijs, Ed., içinde *Hypothalamic Integration of Energy Metabolism*, vol. 153. , Elsevier, 2006, ss. 361-365. doi: 10.1016/S0079-6123(06)53021-3.
- [31] B. K. Tripathi ve A. K. Srivastava, “Diabetes mellitus: Complications and therapeutics”, *Med Sci Monit*.
- [32] “Microvascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus: Ingenta Connect”. Erişim: 19 Şubat 2024. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <https://www.ingentaconnect.com/content/ben/cvp/2020/00000018/00000002/art00005>
- [33] “https://www.turkdiab.org/admin/PICS/webfiles/Diyabet_Tani_ve_Tedavi_Rehberi_2021.pdf - Google’da Ara”. Erişim: 29 Şubat 2024. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: https://www.google.com/search?q=https%3A%2F%2Fwww.turkdiab.org%2Fadmin%2FPICS%2Fwebfiles%2FDiyabet_Tani_ve_Tedavi_Rehberi_+2021.pdf&sca_esv=7cc8fe25590e906b&sxsrf=ACQVn0-8St6N_rn6kmHN3gLUZeuQAgukTcw%3A1709231839304&source=hp&ei=387gZZSPEKnAxc8P6Yig6AU&iflsig=ANes7DEAAAAAZcDc796Y8CTmufoTNATYWJFTFgJlSbg9&udm=&ved=0ahUKEwjU-vjkmNGEaxUpYPEDHWkECF0Q4dUDCBY&uact=5&oq=https%3A%2F%2Fwww.turkdiab.org%2Fadmin%2FPICS%2Fwebfiles%2FDiyabet_Tani_ve_Tedavi_Rehberi_+2021.pdf&gs_lp=Egdnd3Mtd2l6IlVodHRwczovL3d3dy50dXJrZGlhYi5vcmcvYWRtaW4vUElDUy93ZWJmaWxlc9EaXlhYmV0X1RhbmldmVfVGvkYXZpX1JlaGJlcmllfDIwMjEucGRmSABQAFgAcAB4AJABAJgBAKABAKoBALgBA8gBAPgBAvgBAZgCAKACAjGDAJIHAKAHAA&scient=gws-wiz
- [34] W. Crasto, V. Patel, M. J. Davies, ve K. Khunti, “Prevention of Microvascular Complications of Diabetes”, *Endocrinology and Metabolism Clinics*, c. 50, sy 3, ss. 431-455, Eyl. 2021, doi: 10.1016/j.ecl.2021.05.005.
- [35] D. Glovaci, W. Fan, ve N. D. Wong, “Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease”, *Curr Cardiol Rep*, c. 21, sy 4, s. 21, Mar. 2019, doi: 10.1007/s11886-019-1107-y.
- [36] H. Zhou, X. Zhang, ve J. Lu, “Progress on diabetic cerebrovascular diseases”, *Bosn J Basic Med Sci*, c. 14, sy 4, ss. 185-190, Kas. 2014.
- [37] “Peripheral arterial disease in diabetes—a review - Jude - 2010 - Diabetic Medicine - Wiley Online Library”. Erişim: 29 Şubat 2024. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1464-5491.2009.02866.x>

- [38] L. Cloete, “Diabetes mellitus: an overview of the types, symptoms, complications and management”, *Nurs Stand*, c. 37, sy 1, ss. 61-66, Oca. 2022, doi: 10.7748/ns.2021.e11709.
- [39] J. Bolinder vd., “Effects of Dapagliflozin on Body Weight, Total Fat Mass, and Regional Adipose Tissue Distribution in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Inadequate Glycemic Control on Metformin”, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, c. 97, sy 3, ss. 1020-1031, Mar. 2012, doi: 10.1210/jc.2011-2260.
- [40] M. A. Nauck, J. Wefers, ve J. J. Meier, “Treatment of type 2 diabetes: challenges, hopes, and anticipated successes”, *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, c. 9, sy 8, ss. 525-544, Ağu. 2021, doi: 10.1016/S2213-8587(21)00113-3.
- [41] “Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)”, *The Lancet*, c. 352, sy 9131, ss. 837-853, Eyl. 1998, doi: 10.1016/S0140-6736(98)07019-6.
- [42] “Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus - Salpeter, SR - 2010 | Cochrane Library”. Erişim: 19 Şubat 2024. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002967.pub4/abstract>
- [43] “ β -Cell signalling and insulin secretagogues: A path for improved diabetes therapy - Seino - 2017 - Diabetes, Obesity and Metabolism - Wiley Online Library”. Erişim: 11 Mart 2024. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <https://doi-pubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/dom.12995>
- [44] J. R. Greenfield ve D. J. Chisholm, “Thiazolidinediones-mechanisms of action”, *Australian Prescriber*, c. 27, sy 3, 2004, Erişim: 11 Mart 2024. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <https://www.nps.org.au/assets/86493f18448f93a9-d40704726bc9-085b770ea26841078118fbbd169620e88ef93eebe0df521d70cbc753528.pdf>
- [45] M. J. Nanjan, M. Mohammed, B. R. Prashantha Kumar, ve M. J. N. Chandrasekar, “Thiazolidinediones as antidiabetic agents: A critical review”, *Bioorganic Chemistry*, c. 77, ss. 548-567, Nis. 2018, doi: 10.1016/j.bioorg.2018.02.009.
- [46] “Full article: Pramlintide, the synthetic analogue of amylin: physiology, pathophysiology, and effects on glycemic control, body weight, and selected biomarkers of vascular risk”. Erişim: 11 Mart 2024. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2147/vhrm.s1978>
- [47] “Mechanisms Controlling Glucose-Induced GLP-1 Secretion in Human Small Intestine | Diabetes | American Diabetes Association”. Erişim: 11 Mart 2024. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <https://diabetesjournals.org/diabetes/article/66/8/2144/40015/Mechanisms-Controlling-Glucose-Induced-GLP-1>
- [48] B. Hoher, C. Reichetzedler, ve M. L. Alter, “Renal and Cardiac Effects of DPP4 Inhibitors – from Preclinical Development to Clinical Research”, *Kidney and Blood Pressure Research*, c. 36, sy 1, ss. 65-84, Ağu. 2012, doi: 10.1159/000339028.
- [49] P. King, I. Peacock, ve R. Donnelly, “The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes”, *Br J Clin Pharmacol*, c. 48, sy 5, ss. 643-648, Kas. 1999, doi: 10.1046/j.1365-2125.1999.00092.x.

- [50] A. S. Gündoğdu, “Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED)”, *Diyabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem klavuz*, c. 6, s. 216, 2016.
- [51] “Renoprotective Effects of SGLT2 Inhibitors: Beyond Glucose Reabso...: Ingenta Connect”. Erişim: 11 Mart 2024. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <https://www.ingentaconnect.com/content/ben/cvp/2017/00000015/00000002/art00004>
- [52] “Novel Hypothesis to Explain Why SGLT2 Inhibitors Inhibit Only 30–50% of Filtered Glucose Load in Humans | Diabetes | American Diabetes Association”. Erişim: 11 Mart 2024. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <https://diabetesjournals.org/diabetes/article/62/10/3324/18197/Novel-Hypothesis-to-Explain-Why-SGLT2-Inhibitors>
- [53] “Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes | NEJM”. Erişim: 11 Mart 2024. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1504720>
- [54] A. Novikov ve V. Vallon, “Sodium glucose cotransporter 2 inhibition in the diabetic kidney: an update”, *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, c. 25, sy 1, s. 50, Oca. 2016, doi: 10.1097/MNH.000000000000187.
- [55] “Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes | NEJM”. Erişim: 11 Mart 2024. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1515920>
- [56] “Effect of Canagliflozin on Blood Pressure and Adverse Events Related to Osmotic Diuresis and Reduced Intravascular Volume in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus - Weir - 2014 - The Journal of Clinical Hypertension - Wiley Online Library”. Erişim: 11 Mart 2024. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jch.12425>
- [57] R. M. Goldenberg *vd.*, “SGLT2 Inhibitor–associated Diabetic Ketoacidosis: Clinical Review and Recommendations for Prevention and Diagnosis”, *Clinical Therapeutics*, c. 38, sy 12, ss. 2654-2664.e1, Ara. 2016, doi: 10.1016/j.clinthera.2016.11.002.
- [58] E. Massimino, A. Izzo, G. Riccardi, ve G. Della Pepa, “The Impact of Glucose-Lowering Drugs on Sarcopenia in Type 2 Diabetes: Current Evidence and Underlying Mechanisms”, *Cells*, c. 10, sy 8, Art. sy 8, Ağu. 2021, doi: 10.3390/cells10081958.
- [59] V. Kolb-Bachofen, “A Review on the Biological Properties of C-Reactive Protein”, *Immunobiology*, c. 183, sy 1, ss. 133-145, Eyl. 1991, doi: 10.1016/S0171-2985(11)80193-2.
- [60] D. Jupe, “The acute phase response and laboratory testing”, *Aust Fam Physician*, c. 25, sy 3, ss. 324-329, Mar. 1996.
- [61] “SEROLOGICAL REACTIONS IN PNEUMONIA WITH A NON-PROTEIN SOMATIC FRACTION OF PNEUMOCOCCUS - PMC”. Erişim: 08 Nisan 2024. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2131884/>
- [62] C. M. MacLeod ve O. T. Avery, “THE OCCURRENCE DURING ACUTE INFECTIONS OF A PROTEIN NOT NORMALLY PRESENT IN THE BLOOD: II. ISOLATION AND PROPERTIES OF THE REACTIVE PROTEIN”, *Journal of Experimental Medicine*, c. 73, sy 2, ss. 183-190, Şub. 1941, doi: 10.1084/jem.73.2.183.

- [63] “C-reactive Protein in Population Samples - PALOSUO - 1986 - Acta Medica Scandinavica - Wiley Online Library”. Erişim: 08 Nisan 2024. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.0954-6820.1986.tb02746.x>
- [64] G. J. Quinlan, G. S. Martin, ve T. W. Evans, “Albumin: Biochemical properties and therapeutic potential”, *Hepatology*, c. 41, sy 6, ss. 1211-1219, 2005, doi: 10.1002/hep.20720.
- [65] M. Roche, P. Rondeau, N. R. Singh, E. Tarnus, ve E. Bourdon, “The antioxidant properties of serum albumin”, *FEBS Letters*, c. 582, sy 13, ss. 1783-1787, Haz. 2008, doi: 10.1016/j.febslet.2008.04.057.
- [66] C. I. G. A. Reviewers, “Human Albumin Administration in Critically Ill Patients: Systematic Review of Randomised Controlled Trials”, *BMJ: British Medical Journal*, c. 317, sy 7153, ss. 235-240, 1998.
- [67] “Biological activity of nitric oxide in the plasmatic compartment | PNAS”. Erişim: 08 Nisan 2024. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.0402201101>
- [68] P. Goldwasser ve J. Feldman, “Association of serum albumin and mortality risk”, *Journal of Clinical Epidemiology*, c. 50, sy 6, ss. 693-703, Haz. 1997, doi: 10.1016/S0895-4356(97)00015-2.
- [69] “JCI - Study of the molecular mechanism of decreased liver synthesis of albumin in inflammation.” Erişim: 08 Nisan 2024. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <https://www.jci.org/articles/view/113000>
- [70] G. Franch-arcas, “The meaning of hypoalbuminaemia in clinical practice”, *Clinical Nutrition*, c. 20, sy 3, ss. 265-269, Haz. 2001, doi: 10.1054/clnu.2001.0438.
- [71] Z. Caliskan, Y. Hacioglu, N. Bulut, ve Y. Dincer, “C-Reactive Protein/Albumin Ratio in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus”, *Proceedings of the Bulgarian Academy of Sciences*, c. 75, sy 4, Art. sy 4, May. 2022, doi: 10.7546/CRABS.2022.04.15.
- [72] M. Utsumi *vd.*, “Preoperative C-Reactive Protein/Albumin Ratio as a Predictive Factor for Gallbladder Carcinoma”, *In Vivo*, c. 34, sy 4, ss. 1901-1908, Tem. 2020, doi: 10.21873/invivo.11986.
- [73] M. Kaplan, T. Duzenli, A. Tanoglu, B. Cakir Guney, Y. Onal Tastan, ve H. S. Bicer, “Presepsin:albumin ratio and C-reactive protein:albumin ratio as novel sepsis-based prognostic scores”, *Wien Klin Wochenschr*, c. 132, sy 7, ss. 182-187, Nis. 2020, doi: 10.1007/s00508-020-01618-9.
- [74] O. T. Ranzani, F. G. Zampieri, D. N. Forte, L. C. P. Azevedo, ve M. Park, “C-Reactive Protein/Albumin Ratio Predicts 90-Day Mortality of Septic Patients”, *PLOS ONE*, c. 8, sy 3, s. e59321, Mar. 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0059321.
- [75] Y.-H. Chen, L. Wang, S.-Y. Feng, W.-M. Cai, X.-F. Chen, ve Z.-M. Huang, “The Relationship between C-Reactive Protein/Albumin Ratio and Disease Activity in Patients with Inflammatory Bowel Disease”, *Gastroenterol Res Pract*, c. 2020, s. 3467419, 2020, doi: 10.1155/2020/3467419.

- [76] T. Yildirim *vd.*, “Increased Serum CRP-Albumin Ratio Is Independently Associated With Severity of Carotid Artery Stenosis”, *Angiology*, c. 71, sy 8, ss. 740-746, Eyl. 2020, doi: 10.1177/0003319720926761.
- [77] M. A. Eren *vd.*, “Pilot study of the diagnostic value of CRP:albumin ratio for osteomyelitis in patients with diabetic foot ulcers”, *J Wound Care*, c. 31, sy Sup3, ss. S25-S28, Mar. 2022, doi: 10.12968/jowc.2022.31.Sup3.S25.
- [78] C.-J. Wang, J.-P. Wu, W.-Q. Zhou, W.-L. Mao, ve H.-B. Huang, “The C-Reactive Protein/Albumin Ratio as a Predictor of Mortality in Patients with HBV-Related Decompensated Cirrhosis”, *Clin Lab*, c. 65, sy 8, Ağu. 2019, doi: 10.7754/Clin.Lab.2019.190215.
- [79] F. Violi *vd.*, “Hypoalbuminemia, Coagulopathy, and Vascular Disease in COVID-19”, *Circ Res*, c. 127, sy 3, ss. 400-401, Tem. 2020, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317173.
- [80] S. Bilgin *vd.*, “Does C-reactive protein to serum Albumin Ratio correlate with diabetic nephropathy in patients with Type 2 diabetes Mellitus? The CARE TIME study”, *Primary Care Diabetes*, c. 15, sy 6, ss. 1071-1074, Ara. 2021, doi: 10.1016/j.pcd.2021.08.015.
- [81] C. Pitsavos *vd.*, “Association Between Low-Grade Systemic Inflammation and Type 2 Diabetes Mellitus Among Men and Women from the ATTICA Study”, *Rev Diabet Stud*, c. 4, sy 2, ss. 98-104, 2007, doi: 10.1900/RDS.2007.4.98.
- [82] B. B. Duncan *vd.*, “Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study”, *Diabetes*, c. 52, sy 7, ss. 1799-1805, Tem. 2003, doi: 10.2337/diabetes.52.7.1799.
- [83] N. Ishizaka, Y. Ishizaka, R. Nagai, E.-I. Toda, H. Hashimoto, ve M. Yamakado, “Association between serum albumin, carotid atherosclerosis, and metabolic syndrome in Japanese individuals”, *Atherosclerosis*, c. 193, sy 2, ss. 373-379, Ağu. 2007, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.06.031.
- [84] J. C. Bae *vd.*, “Association between Serum Albumin, Insulin Resistance, and Incident Diabetes in Nondiabetic Subjects”, *Endocrinol Metab (Seoul)*, c. 28, sy 1, ss. 26-32, Mar. 2013, doi: 10.3803/EnM.2013.28.1.26.
- [85] M. Bayrak, “Predictive value of C-Reactive Protein/Albumin ratio in patients with chronic complicated diabetes mellitus”, *Pak J Med Sci*, c. 35, sy 6, ss. 1616-1621, 2019, doi: 10.12669/pjms.35.6.618.
- [86] F.-S. Zhou *vd.*, “C-reactive protein/albumin ratio is a useful biomarker for predicting the mucosal healing in the Crohn disease”, *Medicine (Baltimore)*, c. 100, sy 10, s. e24925, Mar. 2021, doi: 10.1097/MD.00000000000024925.
- [87] M. H. Kim *vd.*, “The C-Reactive Protein/Albumin Ratio as an Independent Predictor of Mortality in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock Treated with Early Goal-Directed Therapy”, *PLoS One*, c. 10, sy 7, s. e0132109, 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0132109.
- [88] J. E. Park *vd.*, “The C-Reactive Protein/Albumin Ratio as a Predictor of Mortality in Critically Ill Patients”, *Journal of Clinical Medicine*, c. 7, sy 10, Art. sy 10, Eki. 2018, doi: 10.3390/jcm7100333.

- [89] I. N. Sai, R. Prasad, ve V. T, “Assessing the Prognostic Value of Crp/Albumin Ratio and Lactate/Albumin Ratio in Critically Ill Patients”, *J Assoc Physicians India*, c. 70, sy 4, ss. 11-12, Nis. 2022.
- [90] N. E. Donlon *vd.*, “Predictive value of CRP/albumin ratio in major abdominal surgery”, *Ir J Med Sci*, c. 189, sy 4, ss. 1465-1470, Kas. 2020, doi: 10.1007/s11845-020-02238-y.

