



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

KOCAELİ DERİNCE SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**TİP 2 DİYABETES MELLİTUS'TA İNSÜLİN DİRENCİ İLE NÖTROFİL/LENFOSİT
ORANI ARASINDAKİ İLİşKİ VE DİYABET KONTROLÜNÜN BU İLİşKİ
ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. ARDA BİLGİLİ

KOCAELİ-2020



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

KOCAELİ DERİNCE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**TİP 2 DİYABETES MELLİTUS'TA İNSÜLİN DİRENCİ İLE NÖTROFİL/LENFOSİT
ORANI ARASINDAKİ İLİŞKİ VE DİYABET KONTROLÜNÜN BU İLİŞKİ
ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. ARDA BİLGİLİ

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi HÜSEYİN KURT

Etik Kurul Onay Tarihi/ Numarası: 13.06.2019/2019-50

KOCAELİ-2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR -----	III
SİMGE VE KISALTMALAR -----	IV
TABLolar DİZİNİ -----	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ -----	VIII
1.GİRİŞ VE AMAÇ -----	1
2.GENEL BİLGİLER -----	2
2.1. Prediyabet -----	2
2.1.1. Prediyabetin Tanımı -----	2
2.1.2. Prediyabet Epidemiyolojisi -----	3
2.1.3. Prediyabet Tanı Kriterleri -----	3
2.1.4. Prediyabet Risk Faktörleri -----	3
2.1.5. Prediyabetin Komplikasyonları -----	5
2.2. Diyabetes Mellitus -----	7
2.2.1. Diyabetes Mellitusun Tanımı -----	7
2.2.2. Diyabetes Mellitusun Epidemiyolojisi -----	7
2.2.3. Diyabetes Mellitusun Tanı Kriterleri -----	8
2.2.4. Diyabetes Mellitusun Patofizyolojisi ve Özellikleri -----	9
2.2.5. Diyabetes Mellitusun Komplikasyonları -----	10
2.3. Tip 2 Diyabet Mellitus Hastalığında Kronik İnflamasyon ve Çalışmada Kullanılan Laboratuar Testleri -----	15
2.3.1 Diyabetes Mellitus ve İnflamatuvar Süreç -----	15
2.3.2 Diyabet hastaları için Glikolize Hemoglobin A1c ve HOMA-IR -----	17
2.3.3 Diyabetes mellitus ve Nötrofil/Lenfosit oranı (NLO) -----	18
2.4 Diyabetes Mellitus ve Prediyabet Tedavisi -----	19
2.4.1 Tip 2 Diyabetes Mellitus ta Güncel Tedavi İlkeleri -----	19
2.4.2 Prediyabet Güncel Tedavi İlkeleri -----	20
2.4.3 Güncel Glisemik Kontrol Hedefleri -----	20
2.4.4 Diyabet te Farmakolojik Tedavi -----	22

3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Hastalar	23
3.2. Laboratuvar	24
3.4. İstatiksel Yöntemler	24
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	42
7. ÖZET	43
8. ABSTRACT	45
9.KAYNAKLAR	47

TEŞEKKÜR

Öncelikle ülkemizin kurucusu, ulu önder Gazi Mustafa Kemal ATATÜRK'e saygılarımı ve minnetlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim sürecinde tecrübesi ve bilgisiyle yanımda olan değerli hocam Doç. Dr. Erkan Şengül'e, bu tezin oluşmasında ve tamamlanmasında bilgi ve desteği ile yanımda olan hocam Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin Kurt'a, her konuda yardımını esirgemeyen ve eğitimimde büyük katkıları olan değerli hocam Doç. Dr. Dinçer Aydın'a, birlikte çalışma fırsatı bulduğum değerli uzmanlarıma, beraber çalışmaktan keyif ve destek aldığım çalışma arkadaşlarıma, beni yetiştirip bugünlere gelmemi sağlayan ve her zaman yanımda olan sevgili aileme, gücünü ve desteğini her zaman hissettiğim eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Arda Bilgili

SİMGE VE KISALTMALAR

AACE	: American Association of Clinical Endocrinologists
ADA	: Amerikan Diabetes Association
APG	: Açlık Plazma Glukozu
ASKVH	: Aterosklerotik Kalp Damar Hastalığı
BAG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
CCL-2	: CC-Chemokine Ligand-2
CCL-3	: CC-Chemokine Ligand-3
CXCL8	: CXC Chemokine Ligand 8
DM	: Diyabetes Mellitus
EASD	: Avrupa Diyabet Çalışma Derneği
ED	: Endotel Disfonksiyonu
eNo	: Endotelyal Nitrik Oksit
FMD	: Flow-Mediated Dilatasyon
GDM	: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
HDL-K	: High Density Lipoprotein (Yüksek Dansiteli Lipoprotein) Kolesterol
HOMA-IR	: Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance
IDF	: Dünya Diyabet Federasyonu
IDL-K	: Intermediate Density Lipoprotein (Ara Dansiteli Lipoprotein) Kolesterol
ICAM-1	: Intercellular Adhesion Molecule 1
IFCC	: Uluslararası Klinik Biyokimya Derneği
IL-1A	: İnterlökin 1 reseptör antagonisti
İD	: İnsülin direnci
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KGİ	: Kombine Glukoz İntoleransı
KIMK	: Karotis İntima Media Kalınlığı
LDL-K	: Low Density Lipoprotein (Düşük Dansiteli Lipoprotein) Kolesterol
MI	: Myokard İnfaktüs

NASH	: Nonalkolik Steatohepatit
NHANES III	: Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme İncelemesi
NICE	: Birleşik Krallık Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü
NLO	: Nötrofil Lenfosit Oranı
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PGI2	: Prostaglandin I2
SIGN	: Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TDV	: Türkiye Diyabet Vakfı
TEMED	: Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği
TG	: Trigliserid
TNF	: Tumor Necrosis Factor
TURDEP	: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması
TPG	: Tokluk Plazma Glukozu
WBC	: White Blood Cell
WHO	: World Health Organization
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VLDL-K	: Very Low-Density Lipoprotein (Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein) Kolesterol

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. Diyabet Kılavuzlarına Göre Prediyabet Kategorileri ve Tarihsel Tanımlamaları	2
Tablo 2. Prediyabetin Tanı Kriterleri	3
Tablo 3. Prediyabet Risk Grupları	4
Tablo 4. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri	8
Tablo 5. İnsülin Direncine Göre Gruplandırılan Hastaların Verileri, Minimum, Maksimum ve Ortalama Değerleri	26
Tablo 6. Hemogloblin A1c Seviyesine Göre Gruplandırılan Hastaların Verileri, Minimum ve Maksimum Değerleri	27
Tablo 7. Açlık kan şekere göre gruplandırılan hastaların verileri, minimum ve maksimum değerleri	28
Tablo 8. Diyabetes Mellitus Tanısına Göre Hastaların Gruplandırılması ve Verileri	29
Tablo 9. Metformin Kullanımına Göre Gruplandırılan Hastaların Verileri, Minimum ve Maximum Değerleri	30
Tablo 10. NLO İle Hemogloblin A1c, Homa-IR ve Açlık Kan Glukozu Arasındaki İlişki	31
Tablo 11. Homa-IR Seviyesine Göre 2 Grubun NLO Düzeyi ile İlişkisi	31
Tablo 12. Hemogloblin A1c Seviyesine Göre 2 Grubun NLO Düzeyi ile İlişkisi	33
Tablo 13. Hastaların Açlık Kan Şekerine Göre 100 Ün Altında, 100-125 Arası olarak 2 grubun NLO düzeyi ilişkisi	34
Tablo 14. Hastaların Diyabetes Mellitus Tanısı Almalarına Göre 2 Grubun NLO Düzeyi ile İlişkisi	35
Tablo 15. Hastaların Metformin Kullanımına Göre Gruplandırılıp, Grupların NLO Düzeyi ile İlişkisi	35
Tablo 16. Hastalarda Çeşitli Parametrelerle Ayrılan Grupların NLO Değerlerinin Analizi	36

Tablo 17. Hastalar Hemoglobin A1c, Homa-IR ve Açlık Kan Şekeri İle NLO 37
Arasındaki İlişki



ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa no
Şekil 1. Türkiye’ de Yaşa Özel Diyabetes Mellitus Sıklığı	8
Şekil 2. Tip 2 Diyabetes Mellitusta İnflamatuar Süreç Patofizyolojisi	16
Şekil 3. Prediyabet Tedavi Algoritması,	21
Şekil 4. Tip 2 Diyabetes Mellitus Tedavi Algoritması	22
Şekil 5. Tüm hastalarda insülin direnci ile Nötrofil/Lenfosit arasında korelasyon grafiği	30
Şekil 6. Hemoglobin A1c 6,5 seviyesinin altındaki hastalarda insulin direnci ile nötrofil/lenfosit oranı arasındaki korelasyon grafiği	32
Şekil 7. Hemoglobin A1c 6,5 seviyesinin üstündeki hastalarda insulin direnci ile nötrofil/lenfosit oranı arasındaki korelasyon grafiği	33

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tip 2 Diabetes Mellitus (DM) bozulmuş beta hücre fonksiyonu ve insülin direncinin neden olduğu kronik inflamatuvar bir hastalıktır. İnsülin direnci DM, obezite, dislipidemi, hipertansif hastalıklarla ilişkilidir ve metabolik sendromun bir parçasıdır. Nötrofil Lenfosit oranı (NLO) son zamanlarda kullanılmaya başlanan sistemik inflamasyonu gösteren bir orandır. Yüksek NLO düzeyleri Tip 2 DM, koroner arter hastalığı, koroner bypass hastalarında kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. Diyabetik hastalarda, obez bireylerde, metabolik sendromda vb. insülin direncinin rol oynadığı birçok hastalıkta inflamatuvar süreci gösteren nötrofil/lenfosit oranının değerlendirilmesi ile ilgili pek çok çalışma bulunmaktadır. Tip 2 DM hastalarında klavuzların önerdiği tanı ve tedavide hedef hemoglobin A1c düzeyi 6,5 tir. Bundan yola çıkarak tedavi ile hedef hemoglobin A1c seviyesine ulaşan hastalarda inflamatuvar süreç bunla orantılı olarak değişim göstereceği hususunda literatürde çalışma bulunmamaktadır ve yine bu sebepten dolayı böyle bir çalışma yapmayı gerek gördük.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Prediyabet

2.1.1. Prediyabetin Tanımı

Prediyabet; kan glukoz seviyesinin normalden daha yüksek ancak diyabet tanısı için yeterli yükseklikte olmaması durumudur (1). Prediyabet, bozulmuş açlık glukozu (BAG), Bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve yüksek riskli grup olarak sınıflandırılmıştır. BAG ve BGT terimleri normal glukoz dengesi ile diyabet arasındaki evreleri açıklamaktadır. BAG ve BGT ayrı ayrı durumlar olarak bulunabildiği gibi BAG ve BGT birarada kombine glukoz intoleransı olarak da görülebilir.

Tablo 1. Diyabet Klavuzlarına Göre Prediyabet Kategorileri ve Tarihsel Tanımlamaları (2).

	ADA 1997	ADA 2003	WHO 2006	ADA 2018	TEMED 2019	TDV 2019
BAG	110-125	100-125	110-125	100-125	100-125	100-125
BGT 75 gr OGTT sonrası 2.saat	140-199	140-199	140-199	140-199	140-199	140-199
A1c %	----	-----	----	5.7-6.4	5.7-6.4	5.7-6.4

**Kısaltmalar: OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1c: Hemogloblin A1c, ADA: Amerikan Diyabet Cemiyeti, WHO: Dünya Sağlık Örgütü, TEMED: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, TDV: Türkiye Diyabet Vakfı

2.1.2. Prediyabet Epidemiyolojisi

Dünya Diyabet Federasyonu'nun (IDF) 2015 diyabet atlasında dünya genelinde BGT sıklığı %6,7 olarak belirtilmekte, tahmini 318 milyon kişinin prediyabetik olduğu varsayılmakta ve bu sayının 2040 yılında 481 milyon kişiye ulaşacağı öngörülmektedir. Prediyabet sıklığı yaşla birlikte artış göstermektedir (3).

Türkiye'de 2002'de yayımlanan Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Çalışması (TURDEP) verilerine göre prediyabet prevalansı %6,7 iken TURDEP2 araştırmasında bu oranın %30,4'e yükseldiği saptanmıştır.

2.1.3. Prediyabet Tanı Kriterleri

Tablo 2. Prediyabetin Tanı Kriterleri (TDV Diyabet Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2019).

Açlık Plazma Glukozu	100-125 mg/dl
OGTT 2.saat plazma glukozu	140-199 mg/dl
Hemoglobin A1c %	%5,7-6,4

****Kısaltmalar:** Söz konusu tanı kriterlerinden en az birinin tanımlanan sınırlarda olması

tanı için yeterlidir. OGTT: Oral glukoz tolerans testi

2.1.4. Prediyabet Risk Faktörleri

Tablo 3. Prediyabet Risk Grupları (2).

45 yaşından itibaren *Obez/kilolu ($VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$), özellikle santral obezitesi olanlar *Bel çevresi kadında $\geq 80 \text{ cm}$, erkekte $\geq 94 \text{ cm}$
Yaştan bağımsız olarak $VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$ olan ve aşağıdaki risk gruplarından birine sahip kişiler *1.dereceden bir veya 2.dereceden iki veya daha fazla yakınında diyabet bulunan kişiler *İri bebek doğuran ($>4000\text{gr}$) veya daha önce Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM) tanısı almış kadınlar *Hipertansif bireyler (Kan basıncı (KB) $>140/90 \text{ mmHg}$) *Dislipidemisi olan bireyler ($HDL\text{-K} < 35 \text{ mg/dl}$ veya $TG > 150 \text{ mg/dl}$) *Polikistik over sendromu (PKOS) olan kadınlar *İnsülin direnci ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları (akantozis nigrikans veya skin tag) bulunan kişiler *Koroner, serebrovasküler veya periferik hastalığı bulunanlar *Düşük doğum ağırlığı ile doğan kişiler (2500 gr ve altı) *Sedanter yaşam süren veya fiziksel aktivitesi düşük kişiler *Şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişiler *Majör depresyon tanısı almış kişiler *Solid organ transplantasyonu yapılmış kişiler *Non alkolik steatohepatit *Ürik asit yüksekliği *Obstrüktif uyku apne sendromu *Diyabet gelişim riski taşıyan ilaç (kortikosteroid, beta bloker, antipsikotik, tiyazid diüretik, immünosüpresif) kullanan kişiler

2.1.5. Prediyabetin Komplikasyonları

DM'de birçok komplikasyon görülebildiği gibi, daha masum gibi görünen prediyabette de benzer komplikasyonlara gidiş olabilir. Bunlar arasında en sık karşımıza çıkanı Tip2 DM'ye gidiştir. Bu oran izole BAG'unda %4-6 iken, izole BGT'nda %15-19 dur (4).

2.1.5.1. Prediyabetin Mikrovasküler Komplikasyonları

Prediyabet ve Nefropati

Prediyabet, diyabetik kronik böbrek hastalığı (KBH) gelişimi için ciddi bir risk faktörüdür. Kesitsel çalışmalar prediyabetin KBH ile ilişkili olduğunu göstermektedir fakat diyabete ilerlemeyen kişilerde KBH gelişip gelişmeyeceği bilinmemektedir. Prospektif çalışmalarda prediyabetin albuminüri veya KBH sıklığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilememiştir. Prediyabetin KBH için nedensel bir faktör olabileceği düşünülmektedir (5).

Prediyabet ve Retinopati

Prediyabetik hastalarda retinopati prevalansı ile ilgili henüz kesin veriler olmamakla birlikte Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada yeni tanı alan 70 prediyabetik hastanın 24'ünde diyabetik retinopatinin tipik bulgularının izlendiği (6), 2012 yılında Çin'de yapılan bir çalışmada da yeni tanı prediyabetik hastaların %20.91'inde hafif non-proliferatif diyabetik retinopati saptandığı bildirilmiştir (7).

Prediyabet ve Nöropati

Son yıllarda nöropatinin, prediyabet özellikle de BGT'si ile ilgili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Prediyabetiklerde, periferik nöropati oranı %11-25 olarak bildirilmiştir. Başka bir açıyla da, idiyopatik periferik nöropatili hastalarda da %25-62 oranında prediyabet saptanmıştır (8). Diyabetik otonom nöropati diyabetik hastalarda belirgin morbidite hatta mortalite nedeni olduğundan önem arz etmektedir. Otonomik fonksiyonların BGT olan bireylerde ve kontrol grubunda karşılaştırıldığı çalışmalarda BGT'li bireylerde kontrol grubuna göre anlamlı yüksek otonom fonksiyon bozukluğu izlenmiştir (9).

2.1.5.2. Prediyabetin Makrovasküler Komplikasyonları

Diyabetik sınırdan daha düşük aralıkta, hafif-orta düzeyde hipergliseminin koroner hastalık sıklığını artırdığı, kesitsel çalışmalarda gösterilmiştir (10).

Ford ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde BAG'ı temelinde incelenmiş 18 çalışmada (APG>110mg/dl) kardiyovasküler hastalık (KVH) için risk değerinin 0.65-2.5 arasında değiştiği, ortalama risk artışının ise 1.2 olduğu görülmüştür. APG sınırı 100mg/dl alınan 8 çalışmada KVH risk artışı 0.87-1.40 olup ortalama risk 1.18 olarak bulunmuştur. Hem BAG hem de BGT'si olan hastaların araştırıldığı 5 çalışmada KVH risk artışı 1.1 bulunmuştur (11).

Hiperglisemi, KVH için önemli bir risk faktörüdür. Prediyabetik aralıkta olsa bile hiperglisemi vasküler adhezyon moleküllerinin ve sitokinlerin ekspresyonunu uyarak inflamasyonda artışa, ekstrasellüler matriks kalınlaşmasına, endotelial nitrik oksit (eNO) aktivitesinin bozulmasına, endotel hasarına, kapiller mikroanevrizmalara, vasküler proliferasyona ve komplikasyonlarına neden olabilir (12).

Prediyabetik hastalarda flow-mediated dilatasyon (FMD) bozukluğu ve karotis intima media kalınlığının (KIMK) da arttığı saptanmıştır (13).

2.2. Diyabetes Mellitus

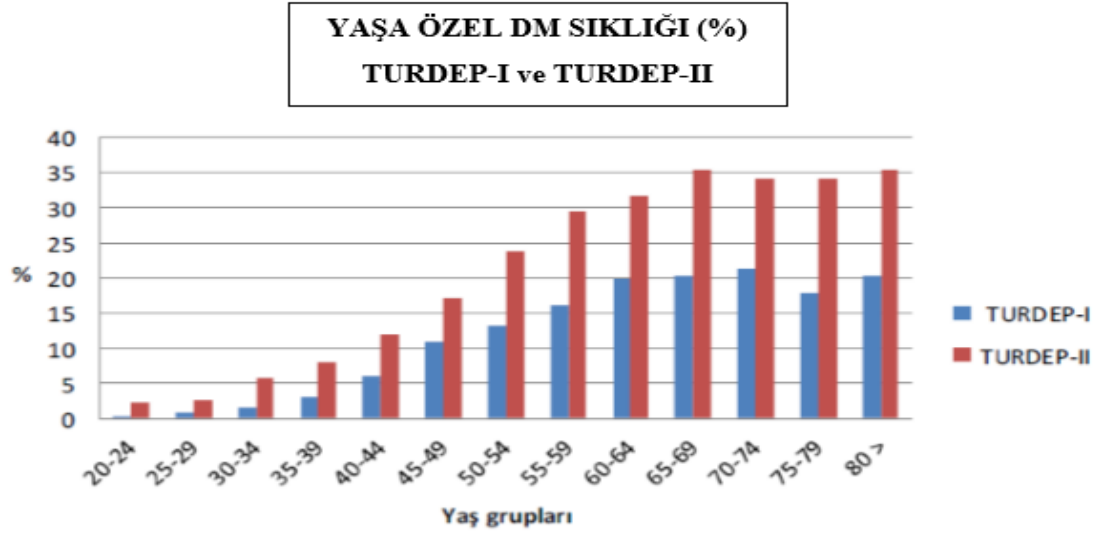
2.2.1. Diyabetes Mellitusun Tanımı

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat (KH), yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır (14).

2.2.2. Diyabetes Mellitusun Epidemiyolojisi

WHO, kronik hastalıklar içinde önemli bir yere sahip olan DM'yi yeni bin yılın en önemli halk sağlığı sorunları arasında kabul etmektedir (15). Yaşam tarzındaki hızlı değişim ile birlikte gelişmiş ve gelişmekte olan toplumların tümünde özellikle Tip 2 diyabet prevalansı hızla yükselmektedir. 2013 yılı itibari ile dünyadaki diyabetli birey sayısı 382 milyon iken bu sayının 2035 yılında %55 oranında artarak 592 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (16). Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre 15 yaş ve üzeri nüfusun %6,7'sinin diyabet hastalığı teşhisine sahip olduğu belirtilmiştir (17).

Türkiye'de diyabet prevalansının araştırıldığı en geniş çalışma Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Projesi (TURDEP)'dir. 1997-1998 yıllarında yapılan TURDEP-I çalışmasında ülkemizde erişkin toplumda diyabet sıklığı %7,2 olarak bulunmuştur. (18) TURDEP-I'den yaklaşık 12 yıl sonra aynı merkezlerde gerçekleştirilen TURDEP-II çalışmasında diyabet prevalansı %90 artarak %13,7' ye ulaştığı gösterilmiştir (19).



Şekil 1. Türkiye’de Yaşa Özel Diyabetes Mellitus Sıklığı (19).

2.2.3. Diyabetes Mellitusun Tanı Kriterleri

Karbonhidrat metabolizmasının çeşitli düzeylerdeki bozuklukları için yeni tanı kriterleri Tablo 4’de görülmektedir (14).

Tablo 4. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri.

	Aşikâr DM	İzoleBAG (**)	İzole BGT	BAG + BGT	DM Riski Yüksek
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	--
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	--
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	--	--	--	--

A1C (***)	$\geq 6,5$ (≥ 48 mmol/mol)	--	--	--	%5,7-6,4 (39-46 mmol/mol)
-----------	----------------------------------	----	----	----	---------------------------

(*) Kısaltmalar: Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. 'Aşikâr DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole BAG', 'İzole BGT' ve 'BAG + BGT' için her iki kriterin bulunması şarttır.

(**)2006 yılı WHO/IDF Raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve BAG 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir. (***) Standardize metotlarla ölçülmelidir. DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glukozillenmiş hemoglobin A1c, BAG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), BGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu.

2.2.4. Diyabetes Mellitusun Patofizyolojisi ve Özellikleri

2.2.4.1. Tip 1 DM Patofizyolojisi ve Özellikleri

Mutlak insülin eksikliği vardır. Hastaların %90'ında otoimmün (Tip 1A), %10 kadarında nonotoimmün (Tip 1B) beta hücre yıkımı söz konusudur. Genellikle 30 yaşından önce başlar. Okul öncesi (6 yaş civarı), puberte (13 yaş civarı) ve geç adolesan dönemde (20 yaş civarı) üç pik görülür. Hiperglisemiye ilişkin (ağız kuruluğu, polidipsi, açlık hissi, poliüri, kilo kaybı ve yorgunluk gibi) semptom ve bulgular aniden ortaya çıkar. Hastalar sıklıkla zayıf ya da normal kilodadır. Bununla beraber, son yıllarda fenotip açısından insülin direnci (İD) hâkim Tip 2 diyabete benzeyen, kilolu/obez kişilerde görülen ve 'Duble diyabet', 'Hibrid diyabet', 'Dual diyabet' veya 'Tip 3 diyabet' olarak adlandırılan Tip 1 diyabet formu da tanımlanmıştır (14).

2.2.4.2. Tip 2 DM Patofizyolojisi ve Özellikleri

Tip 2 diyabet patogeneğinde beta hücre fonksiyon bozukluğu, İD ve hepatik glukoz üretimi artışı olmak üzere üç ana metabolik bozukluk rol oynar. Primer defekt olarak İD ve/veya insülin eksikliği ön plandadır (20). Tip 2 diyabette primer patolojinin beta hücre fonksiyon bozukluğu veya İD olmasında yaş, etnik farklılıklar, obezite ve diyabetin heterojenitesinin kısmen de olsa belirleyici olduğu ileri sürülmektedir (21).

İnsülin direnci; hücre-reseptör defektine (post-reseptör düzeyde) bağlı olarak organizmanın ürettiği insülinin kullanımında ortaya çıkan sorunlar nedeniyle glukoz hücre içine absorbe edilip enerji olarak kullanılamaz (hücre içi hipoglisemi vardır). Periferik dokularda (özellikle kas ve yağ dokusunda) insülinin etkisi yetersizdir. Kas ve yağ hücresinde glukoz tutulumu (uptake) azalmıştır.

İnsülin sekresyonunda azalma; pankreas, kan glukoz düzeyine yanıt olarak yeterli kadar insülin salgılayamaz. Karaciğerde glukoz yapımı aşırı derecede artmıştır. Hepatik glukoz yapımı artışından insülin sekresyon defekti ve sabaha karşı daha aktif olan kontr-insülinler sistem hormonları (kortizol, büyüme hormonu ve adrenalini; Dawn fenomeni) sorumludur.

Çoğunlukla 30 yaş sonrası ortaya çıkar, ancak obezite artışının sonucu olarak özellikle son 10-15 yılda çocukluk veya adolesan çağlarında ortaya çıkan Tip 2 diyabet vakaları artmaya başlamıştır. Güçlü bir genetik yatkınlık söz konusudur. Ailede genetik yoğunluk arttıkça, sonraki nesillerde diyabet riski artar ve hastalık daha erken yaşlarda görülmeye başlar. Hastalar sıklıkla obez veya kiloludur, vücut kitle indeksi (VKİ) $>25 \text{ kg/m}^2$ 'dir. Hastalık genellikle sinsi başlangıçlıdır. Pek çok hastada başlangıçta hiçbir semptom yoktur. Bazı hastalar ise bulanık görme, el ve ayaklarda uyuşma ve karıncalanma, ayak ağrıları, tekrarlayan mantar enfeksiyonları veya yara iyileşmesinde gecikme nedeniyle başvurabilir (14).

2.2.5. Diyabetes Mellitusun Komplikasyonları

Diyabet komplikasyonları akut ve kronik komplikasyonlar olarak ikiye ayrılmaktadır. Akut komplikasyonları diyabetik ketoasidoz, hiperozmolar hiperglisemik durum, laktik asidoz ve hipoglisemi olarak 4 başlıkta toplanabilir. Kronik komplikasyonlar ise; mikrovasküler (nefropati, nöropati ve retinopati) ve makrovasküler (serebrovasküler hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, inme, hipertansiyon ve periferik arter hastalığı) olarak ikiye ayrılır.

DM’de glisemi kontrolü, kan basıncı regülasyonu, vücut ağırlığının dengelenmesi, diyet, egzersiz ve lipid düzeylerinin kontrolü diyabet komplikasyonlarının gelişmesini önlemek ve geciktirmek açısından temel oluşturur (14,22-23).

2.2.5.1. Diyabetin Mikrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetik Nefropati (diyabetik böbrek hastalığı)

Glomerul içi arteriollerin hasarına bağlı olarak böbrek fonksiyonlarının ilerleyici olarak bozulması ile ortaya çıkan, diyabetin mikrovasküler komplikasyonudur. Son dönem böbrek yetersizliğinin en sık nedenidir. Tip 1 diyabetiklerde genellikle 5-15 yıl arasında karşımıza çıkar. Tip 2 DM’lilerde tanı anında bile saptanabilir. Diyabetik böbrek hastalığı tüm diyabetiklerin %20-40’ında görülür (24).

Diyabetik böbrekte arteriollerde hyalinizasyon olur. Efferent arteriolde oluşan hyalinizasyon diyabete özgü histopatolojik lezyondur. Diffüz nodüler interkapiller glomeruloskleroz (Kimmelstiel-Wilson sendromu) dışında renal papilla nekrozu, kronik piyelonefrit, aterosklerotik renal arter darlığı, toksik nefropati gibi nedenlere bağlı olarak da diyabetik süreçte renal tutulum görülebilir (25). Diyabetik nefropatinin fizyopatolojik gelişimi 5 evrede incelenir:

1. Glomerüler hiperfiltrasyon
2. Normoalbuminüri
3. Yerleşmekte olan (incipient) albüminüri
4. Açık nefropati
5. Son dönem böbrek yetmezliği

Diyabetik Nöropati

Diyabetin en sık görülen kronik komplikasyonu nöropatidir. Ağrı, yanma, uyuşma ve karıncalanma hissi en sık görülen yakınmalardır. Periferik nöropatiyi ortaya çıkarmaya yönelik olarak yapılan klinik testler arasında pinprick testi, 128Hz diapozon ile vibrasyon

testi, 10-gr monofilaman testi ve aşı tendon refleksi muayenesi bulunmaktadır. Tip 2 DM’de tanı anında, Tip 1 DM’de 5. yılda ve sonrasında en azından yılda bir kez diyabetik periferik nöropati yönünden değerlendirilmelidir (26).

Nöropati sınıflaması (14):

Periferik polinöropati
Distal polinöropati
Fokal nöropatiler
Otonom nöropatiler
Ortostatik hipotansiyon
Kardiyak denervasyon sendromu
Gastrointestinal nöropati
Genitoüriner nöropati
Hipogliseminin farkına varamama
Otonom sudomotor disfonksiyon
Gustator terleme

Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati, gelişmiş ülkelerde halen 20-74 yaş arasında önde gelen körlük nedenlerindendir. Diyabetin süresi uzadıkça retinopati sıklığı ve derecesi artar (27,28). Tip 1 DM’lilerde ilk göz dibi muayenesi tanıdan itibaren 5 yıl içinde, Tip 2 DM’lilerde ilk göz dibi muayenesi tanı aldıktan itibaren yapılmalıdır. Gebelik planlayan veya gebe olan diyabetli kadınlarda, kapsamlı bir görme ve göz dibi muayenesi yapılmalıdır. Dilate edilmiş pupillalarda, indirekt oftalmoskopi ile fundus değerlendirilir.

1. Non-proliferatif retinopati: Mikroanevrizmalar ve sert eksüdalar
2. Pre-proliferatif: Eksüdalar, kanamalar, intraretinal mikrovasküler anormallikler (IRMA)

3. Proliferatif retinopati: Retina dolaşımında daha az fonksiyone kapillerlerin yerini yeni oluşan, fragil kan damarları alır. Yeni damar oluşumlarının gelişim sürecinde hemoraji ve retina dekolmanı riski yüksektir.

4. Maküla ödemi, proliferatif retinopatiye bağlı traksiyonel retina dekolmanı ve neovasküler glokom ile birlikte en önemli görme kaybı nedenidir (14).

2.2.5.2. Makrovasküler Komplikasyonlar

Diyabet ve Koroner Arter Hastalığı

Diyabette büyük damar hastalığı, aslında aterosklerozun hızlanmış bir formudur (29). Erkeklerde 2-4, kadınlarda kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyuculuk kaybolduğunda 10 kata kadar miyokard infarktüsü (MI) ve inme risk artışı görülür. MI sonrası mortalite DM'li hastalarda daha yüksektir ve DM'li hastalardaki ölümlerin %60-75'inden kardiyovasküler hastalık sorumludur (30).

Diyabetikli hastalarda aterom patogenezinin diyabetli olmayanlarla aynı fakat daha erken ve hızlı geliştiği düşünülmektedir. Ek olarak, artmış endotel aktivitesi, artmış permeabilite, artmış hemostatik aktivite ve bozulmuş vazodilatasyon gibi majör endotelial anormallikler de mevcuttur (30).

DM'de, endotel hücresi önemli bir hedeftir ve endotel disfonksiyonu diyabetik vaskülopatide önemlidir. İnsanlarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki, hem Tip 1, hem de Tip 2 DM için endotel disfonksiyonu mikroanjyopati ve ateroskleroz ile yakından alakalıdır (31).

Amerikan Diyabet Birliğinin (ADA) tavsiyelerine göre, diabetlilerde kardiyovasküler hastalık risk değerlendirmesinin yıllık olarak yapılması gereklidir. Buna göre aşağıdaki kriterlerden en az birini taşıyan diabetlilere kardiyovasküler hastalığa (KVH) yönelik test endikasyonu vardır (32).

1. Tipik veya atipik kardiyak semptomlar

2. İstirahat EKG’de iskemi veya enfarkt belirtisi
3. Periferik arterlerde veya karotiste tıkalı arter hastalığı
4. 35 yaş üstü sedanter yaşam tarzı olup, yoğun egzersiz programına başlamayı düşünenler
5. Diyabete eşlik eden aşağıdaki risk faktörlerinden iki veya daha fazlası;
 - a) Total kolesterol ≥ 200 mg/dl,
LDL kolesterol ≥ 100 mg/dl, veya
HDL kolesterol erkek için ≤ 45 mg/dl, kadın için < 55 mg/dl
 - b) Kan basıncı $> 130/80$ mm Hg
 - c) Sigara kullanımı
 - d) Pozitif aile hikayesi
 - e) Mikro/makroalbuminüri

Karakteristik olarak diyabetik hastalarda trigliserid değerleri yükselmekte, HDL düşmekte ve aterosklerotik küçük ve dens LDL kolesterol partikülleri artmaktadır. Küçük LDL partikülleri daha kolay ve daha güçlü olarak arteriyel duvarlara penetre olabilmekte ve daha fazla oksidatif hasar kapasitesine sahip olmaktadır. Diyabetik hastalarda önemli bir fizyopatolojik süreç de LDL partiküllerinin glikolizasyonudur. Glikolizasyonla birlikte LDL partiküllerinin ömrü uzamakta ve daha aterosklerotik hale gelmektedir. Dislipidemi aterosklerozu hızlandırmakta ve endotelin disfonksiyonuna neden olmaktadır (33).

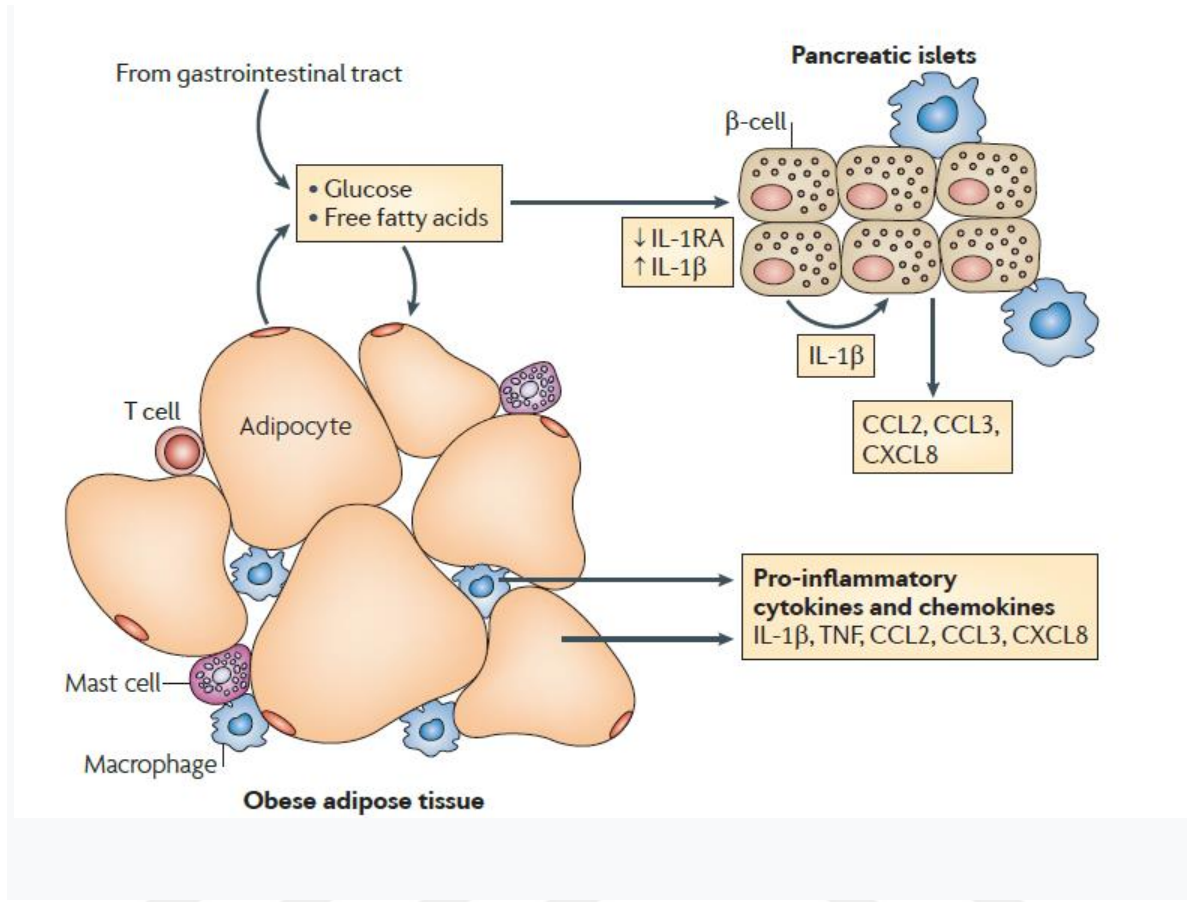
Hiperglisemi arter duvarında doğrudan da nitrik oksit salınmasını inhibe etmekte ve buna bağlı olarak da vasküler yapılarda trombosit aktivasyonu, trombogenez ve inflamasyon oluşmaktadır. Ortaya çıkan pıhtılaşma kolaylığı, makrovasküler patolojik olayların gelişiminde önemli bir yer tutmaktadır (33-35).

2.3. Tip 2 Diyabet Mellitus Hastalığında Kronik İnflamasyon ve Çalışmada Kullanılan Laboratuar Testleri

2.3.1 Diyabetes Mellitus ve İnflamatuvar Süreç

Tip 2 DM patogenezi ile ilgili mekanizmalar bilinmektedir (36-40). Obezite, yaşlanma ve inaktivite ile beraber İD gelişimi diyabeteste temel rol oynamaktadır. Pankreas adacıkları hücreleri İD'ye kitle ve insülin salgı aktivitesi arttırarak cevap verebilir. Ancak, adacık cells hücrelerinin fonksiyonel genişlemesi telafi edilemez ve İD derecesi gittikçe artar, insülin eksikliği ve nihayetinde tip 2 DM gelişir. Tip 2 DM'nin başlangıcından sonra uzun vadeli sonuçlarının gelişimi görülür, makrovasküler komplikasyonlar ve mikrovasküler komplikasyonlar. İnsülin direnci prediyabet döneminde tipik olarak görülür ve tip 2 DM evresinde çoğu zaman İD esas patoloji değildir. Tam aksine Tip 2 DM'ye ilerlemişine ve sonrasına yol açan neden pankreas Beta-hücre rezervlerinin eksikliği sonucu yeterli insülin salgılamaması kaynaklıdır.

İnsülin Direnci'ni ve Beta hücre disfonksiyonunu açıklayan önde gelen hipotezler; Oksidatif Stres, Endoplazmik Retikulum Stres, Pankreas'ta Amiloid birikimi, Kas dokusu ve pankreasta ektopik lipit birikimi, lipotoksisite ve glukotoksisite sayılabilir (41-45). Kesitsel ve prospektif çalışmalar tanımlanmıştır ki tip 2 DM hastalarında akut faz proteinlerinin C-reaktif protein (CRP), haptoglobin, fibrinojen olarak, plazminojen aktivatör inhibitörü ve serum amiloid A) ve sialik asitin yanı sıra sitokinler ve kemokinler,



Şekil 2. Tip 2 Diyabetes Mellitusta İnflamasyon Sürecinin Gelişimi: Glukoz ve yağ asidini yüksek oranda içeren yiyecekler; pankreas hücrelerini ve insulin duyarlı hücrelerde (Yağ hücreleri, karaciğer hücresi, kas hücresi gibi) strese yol açıp local sitokin ve kemokinlerin salgılanmasına yol açmakta. Bu faktörler; İnterlökin 1-beta, Tumor Necrosis Faktör (TNF), CC-Chemokine Ligand-2 (CCL-2), CCL-3 and CXC Chemokine Ligand8 (CXCL8) dir. Ayrıca İnterlökin 1 reseptör antagonisti (IL-1A) üretimi Beta hücreleri tarafından azaltılır. Sonuç olarak immune system hücreleri aktiveleşir ve doku inflamasyonuna neden olur. Yağ dokularından sistemik dolaşıma salınan sitokinler ve kemokinler diğer dokulardada inflamasyona neden olur ve hücreleri etkiler.

yüksek dolaşım seviyelerine sahiptir (46-49). Ayrıca tip 2 DM için interlökin 1Beta, İnterlökin 6 ve CRP seviyelerinin artışı öngörüsü mevcuttur (47-50). Benzer şekilde, IL-1'in serum konsantrasyonu reseptör antagonisti (IL-1RA) obezitede ve prediyabette yükselir ve IL-1RA'nın artış hızı tip 2 DM'nin başlamasından önceki seviyelerde belirgin şekilde yükselir (49-51-52). IL-1RA'nın ekspresyonunu indükleyen IL-1Beta ya Vücudun cevabı tekrar IL-1Beta'nın artışıdır. Özellikle ilgi çekici olan tip 2 DM ile ilişkili kardiyovasküler hastalıkta CRP seviyesinin artması, şu anda için en iyi epidemiyolojik biyobelirteçtir (46-49). İnsülin direnci ve tip 2 DM patogeneğinde, Obez kemirgenlerin yağ

dokusundaki hücreler tarafından TNF (Tümör nekroz faktörü) üretimi ile ilgili kanıt sağladı (49). Bazı hayvan çalışmalarında TNF blokajının Glukoz metabolizma üzerine faydalı etkileri kanıtlanamadı (53-59). Ancak, obez bireylerle yapılan birkaç küçük çalışmada ve alternatif durumlar için tedavi gören hastalarda TNF blokerlerinin insülin duyarlılığını veya glisemik parametreleri değiştirebileceği vurgulandı, daha ileriye dönük çalışmalar gerekli olabilir (60-63).

2.3.2 Diyabet hastaları için Glikolize Hemoglobin A1c ve HOMA-IR

Hemoglobin A1c günümüzde, diyabetik hastalarda, glisemik kontrolün göstergesi olarak en fazla kullanılan testtir ve aynı zamanda diyabet komplikasyonlarının gelişme riskinin bir göstergesidir.

Normal yetişkin hemoglobini, %97 hemoglobin A (HbA1), ~ %2,5 HbA2 ve ~%0,5 HbF'den oluşur. Hemoglobin de diğer birçok protein gibi enzimatik olmayan glikasyona uğrar. HbA1'in β -zincirinin N-terminal (valinin) amino grubuna glukoz bağlanması ile oluşan dayanıklı yapı [- (1-deoksifruktozil) hemoglobin] Uluslararası Klinik Biyokimya Derneği (IFCC) tarafından Hemoglobin A1c olarak tanımlanmıştır (64). Hemoglobin A1c kandaki ana glikozile hemoglobindir ve HbA1 'in ~ %80'ni oluşturur. HbA1 ise, normal yetişkin hemoglobinin (HbA1) karbohidrat (sadece glukoz değil) bağlanmış şekilleridir ve HbA1a, HbA1b, Hemoglobin A1c'nin toplamından oluşur (65). Kanın glikozillenmiş hemoglobin değerinin kan glukozunun kısa süreli değişimlerinden etkilenmediği ve kanın alınmasından önceki yaklaşık 4-6 haftalık bir sürenin ortalama kan glukoz düzeyini yansıttığı kabul edilmektedir. Diyabetik hastalarda hemoglobin A1c değerinin yükselmesi ile eritrosit ve trombosit agregasyonunun arttığı, eritrosit deformabilitesi ve ömrünün azaldığı, lökosit adhezyonunun azaldığı, damar hastalıkları için risk faktörleri olarak bilinen kanın kolesterol ve trigliserid düzeyleri ile kan basıncı değerlerinin yükseldiğini bildiren çalışmalar vardır. Ayrıca Hemoglobin A1c düzeyi yüksek olan diyabetiklerde retinopati, kapiller bazal membranlarda kalınlaşma görüldüğü de bildirilmiştir (65).

İnsülin direnci tip 2 diyabet ve kardiyovasküler risk açısından önemli risk faktörüdür (66). Hastalarda İD'yi saptamak için çeşitli testler ve yöntemler olduğunu

biliyoruz. 2001 yılında Kırsten ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada HOMA-IR testinin İD'yi saptamada en kullanışlı test olduğunu göstermiştir (67).

2.3.3 Diyabetes mellitus ve Nötrofil/Lenfosit oranı (NLO)

Dolaşımdaki lökositlerin strese karşı verdikleri fizyolojik yanıt nötrofil sayısında artışa ve lenfosit sayısında bir düşüşe neden olduğundan yoğun bakım pratiğinde bu iki alt grubun birbirine oranı bir inflamasyon belirteci olarak kullanılmaktadır (68-71). NLO günümüzde, sistemik inflamatuvar ortam ve fizyolojik stres arasındaki ilişki hakkında bilgi veren bir parametre olarak kabul edilmektedir (72, 68). Ayrıca son zamanlarda sistemik İnflamasyonun engellenerek beyin hasarının azaltılması bir tedavi yöntemi olarak gündeme gelmektedir. Yapılan çalışmalarda bazı hastalıklarda (koroner arter hastalıkları, inme, derin ven trombozu) nötrofil sayısındaki artışın trombüs oluşumunda artışla ve iskemik hasarın daha yaygın olmasıyla ilişkili olduğu bildirilmektedir (73).

Tip 2 DM insülin rezistansı ve onunla ilişkilendirilen obezite ve kardiyovasküler hastalıklarla karakterizedir. Birçok çalışma şunu göstermiştir ki; Diyabetik hastalarda kronik inflamasyon nedenli gelişen mikro ve makrovasküler komplikasyonların sonucunda sistemik inflamasyon ile kardiyovasküler arasında ilişki vardır (74,75,76). İnsülin direncisinin kesin moleküler nedenli tam olarak anlaşılabilmiş değil fakat birçok çalışma sistemik inflamasyon ve immün sistemin diyabetin patofizyolojisinde rol oynadığını gösterdi (77). İmmün sistemin inflamasyonda fizyolojik cevabı nötrofil sayısını arttırmak ve lenfosit sayısı düşürmektir ve nötrofil/lenfosit oranı birçok hastalıkta kronik inflamasyon markerı olarak tanımlanmaktadır (78,79). WBC sayısı basit, ucuz ve kolay anlaşılır bir inflamatuvar durum belirtecidir (80). WBC inflamasyon ile birlikte artma gösteren, özellikle kardiyovasküler hastalıklarda da artabilen bir belirteçtir (81). Artmış nötrofil sayısı trombüs formasyonu ve iskemik hasarla ilişkilidir (82,83,84). WBC alt tipleri farklı süreçleri bize yansıtabilir; infeksiyon ya da inflamatuvar süreç gibi. Son yıllarda akut kalp yetmezliği hastalarında nötrofil ve rölatif lenfopeni varlığının mortalite ile ilişkisi olduğunu gördük (85,86). Ayrıca NLO (nötrofil/lenfosit oranı) kalp hastalıkları ve kalp dışı hastalıklarda yeni bir inflamasyon belirteci olarak tanıtıldı (86,87). Platelet/lenfosit oranı

aynı numuneden alınan tam kan sayımı testindeki lenfosit sayısı ve trombosit sayısının oranıdır (88). Platelet, kemokin ve sitokinler gibi bir proinflamatuvar mediyatördür (89). Platelet aktivasyonu kardiyovasküler olaylar ve coroner arter hastalıklarında rol oynar (90-91). Böbrek hastalıklarında bakılan plt/lenfosit oranı ile daha yüksek inflamasyon seviyeleri ve kardiyovasküler olayları görüldü (91-94).

2.4 Diyabetes Mellitus ve Prediyabet Tedavisi

2.4.1 Tip 2 Diyabetes Mellitus ta Güncel Tedavi İlkeleri

Son yıllarda tip 2 diyabetli hastaların tedavisinde yaklaşım biçimi, büyük ölçüde değişmiştir. Bu konuda uluslararası otoriteler, birbiri ardına güncel tedavi algoritmaları yayımlamaktadır Algoritmalarda, randomize-kontrollü (bazen de gözlemsel) çalışmaların sonuçlarına dayanan öneriler sunulmakta ise de aslında uzmanlar, çoğu kez belirli özelliklere sahip hastaların dâhil edildiği bu çalışmaların sonuçlarından yola çıkarak geniş hasta gruplarına yönelik genelleştirme yapmak zorunda kalmaktadır. Daha önceki yıllarda algoritmalarda glisemik kontrol hedeflerinin daha aşağı çekilmesi vurgulanmakta iken, güncel algoritmalarda glisemik kontrol hedeflerinin hastanın özelliklerine uygun olarak bireyselleştirilmesi ve hasta merkezli tedavi yaklaşımı (tedavi seçiminde hastanın özelliklerinin dikkate alınması) benimsenmektedir. Genel olarak bu şekildeki yaklaşımda, geleneksel basamaklı tedavinin yerine birbirini tamamlayan kombinasyon tedavilerine daha erken başlanması önerilmektedir.

Günümüzde Amerikan Diyabet Derneği/Avrupa Diyabet Çalışma Derneği (ADA/EASD), Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), Amerikan Endokrin Uzmanları Derneği/Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (AACE/ACE), İskoçya Akademik Rehberler Ağı Komitesi (Scottish Intercollegiate Guidelines Network: SIGN), Joslin Diyabet Merkezi, Kanada Diyabet Derneği, Amerikan Hekimler Derneği, Birleşik Krallık Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (NICE), Uluslararası Diyabet Merkezi, Almanya Diyabet Derneği, Finlandiya Diyabet Derneği, İtalya Diyabet Federasyonu ve

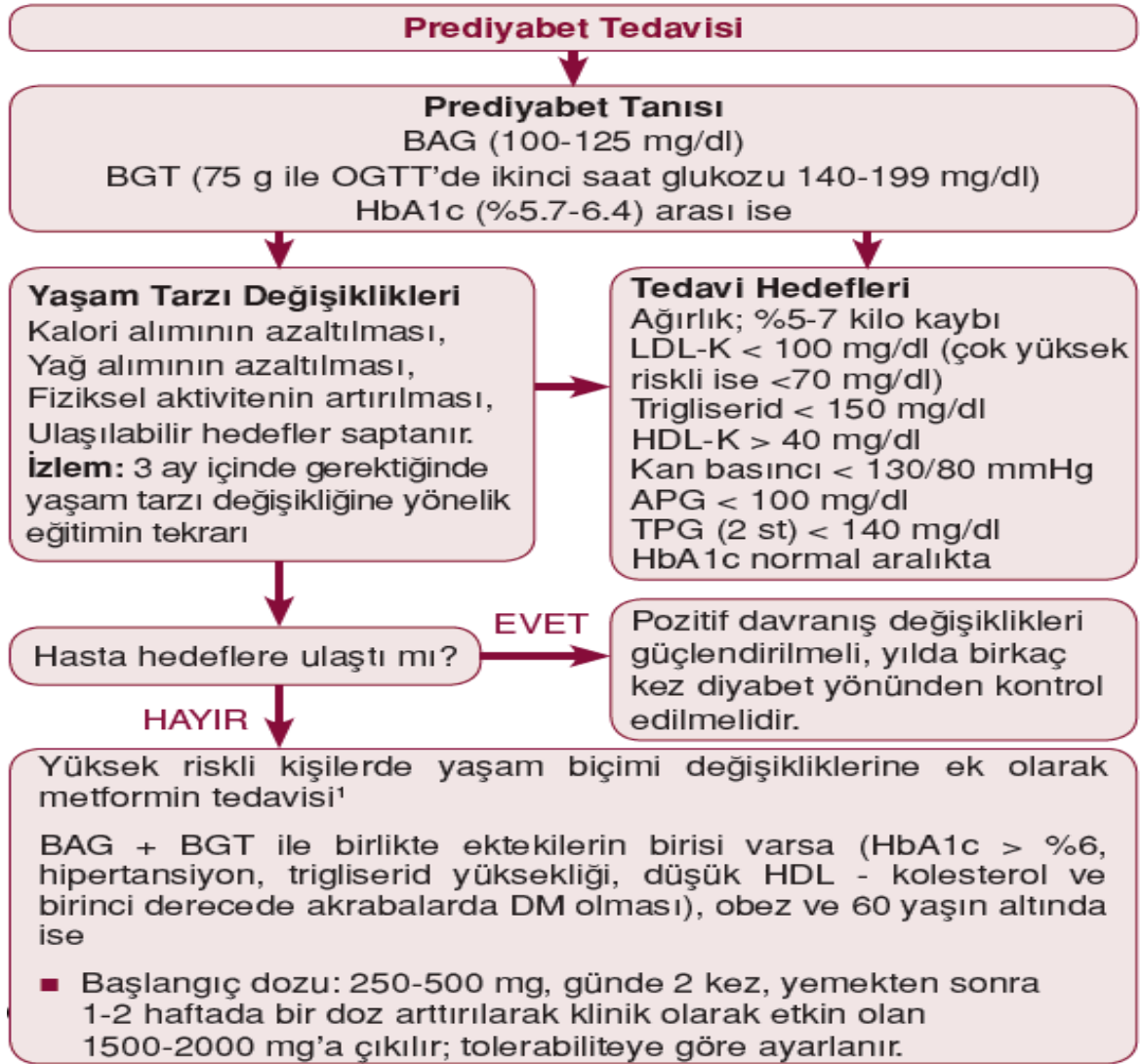
Avustralya Diyabet Derneği tarafından yayımlanan tüm kılavuzlarda diyabet tedavisinin, hastanın (yaşam tarzı, alışkanlıkları, aterosklerotik kalp hastalığı (ASKVH) ve kronik böbrek hastalığı (KBH), hatta alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (nonalkolik steatohepatit: NASH ve fibrozis) başta olmak üzere eşlik eden sorunları, hipoglisemi riski, diyabet komplikasyonlarının varlığı, tedavi maliyeti, diyabet süresi ve daha önceki glisemik kontrol derecesi gibi) özelliklerine uygun şekilde ve hastanın da tercihi dikkate alınarak planlanması önerilmektedir.

2.4.2 Prediyabet Güncel Tedavi İlkeleri

Tip 2 diyabet tüm diyabetlilerin yaklaşık %90'ında görülür. Uzun bir prediyabet dönemi vardır. Bu dönem (5-15 yıl) asemptomatiktir. Bu dönemde öncelikle makroanjyopati olmak üzere farklı komplikasyonlar gelişebilir. Diyabet tedavisinde öncelikli hedef yüksek riskli bireylerde tip 2 DM gelişiminin önlenmesidir. Tip 2 DM tedavisinde en önemli nokta tedavinin bireyselleştirilmesidir (95).

2.4.3 Güncel Glisemik Kontrol Hedefleri

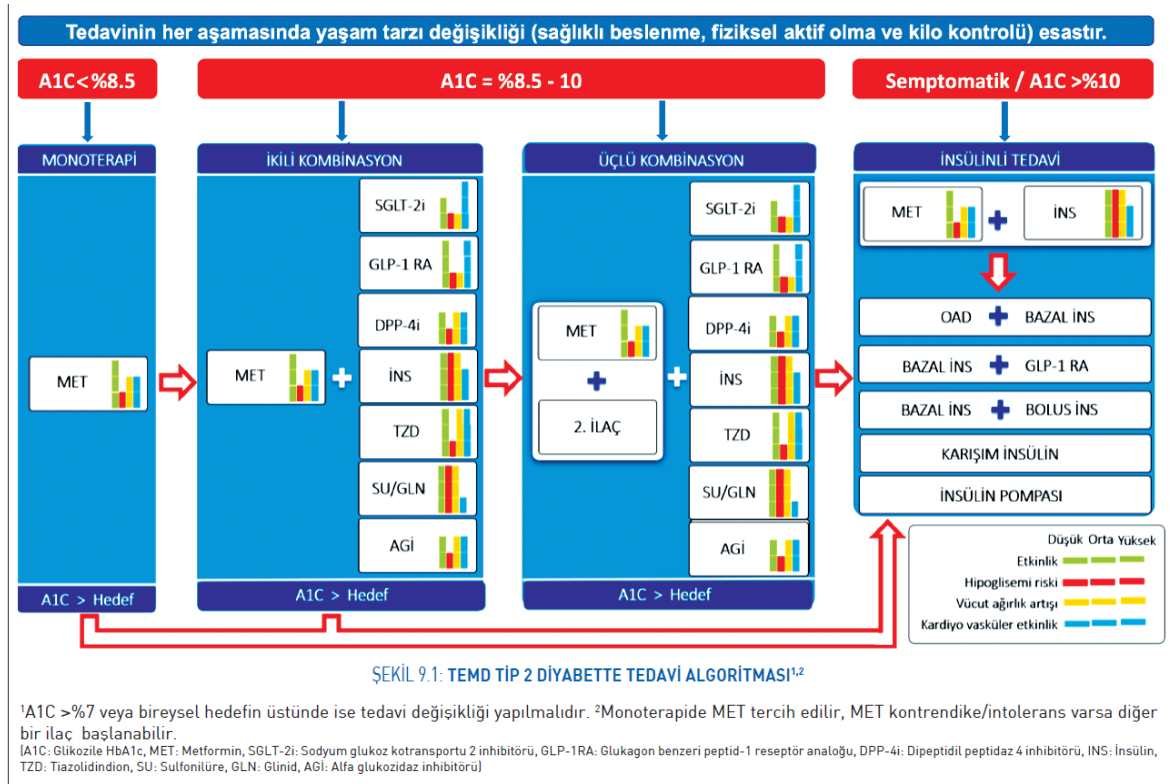
Tip 2 diyabetli hastalarda glisemik hedefler, hastanın özelliklerine ve klinik durumuna uygun olarak bireysel bazda belirlenmelidir. Genel olarak tip 2 diyabetli hastalarda, hipoglisemi riskini artıran özel bir durum yoksa ve yaşam beklentisi yeteri kadar uzun ise, mikrovasküler komplikasyonların azaltılması için A1C hedefinin $\leq 7\%$ (53 mmol/mol) olarak belirlenmesi tercih edilmelidir. Bununla beraber, hipoglisemik atak yaşanmaması koşulu ile, bilinçli hastalarda ve bazı özel durumlarda (örn. gebelikte, mikrovasküler komplikasyonları bulunmayan tip 1 diyabetli genç hastalarda) A1C hedefi $6-6.5\%$ (42-48 mmol/mol) olarak belirlenebilir. A1C hedefinin düşük tutulması ile sağlanacak yarar, özellikle KVH riski yüksek olan hastalarda hipoglisemi ve mortalite



Şekil 3. Bu tablo Türk Diyabet Vakfı Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2019 ,9. Baskı (Nisan 2019 güncelleme) 'den alıntılanmıştır.

risklerini artırmamalıdır. Hastanın yaşam beklentisi düşük ve hipoglisemi riski yüksek ise glisemik kontrol hedefleri daha esnek tutulmalıdır. İleri (≥ 65) yaş diyabetlilerde A1C hedefi, hastanın diyabet ile ilişkili durumu, ek sağlık sorunları ve fonksiyonel kapasitesine göre %7,5-8,5 (58-69 mmol/ mol) arasında olabilir.

Tedavi seçiminde, -konu hakkında yeterince bilgilendirilmiş olması koşulu ile hastanın tercihleri de dikkate alınmalıdır. Ayrıca, daha önceki kötü glisemik kontrolün süresi de önemlidir. Örneğin 10 yıldan uzun süredir kontrolsüz diyabeti olan bir hastada, agresif tedavi ile A1C'nin kısa zamanda düşürülmesi hastada ağır hipoglisemilere ve KV yönden ek risklere yol açabilir (96).



Şekil 4. Bu tablo Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem klavuzu 2019 (12. Baskı, Ağustos 2019) 'ndan alıntılanmıştır.

2.4.4 Diyabet te Farmakolojik Tedavi

Tüm dönemlerde vazgeçilmez tedavi bileşeni yaşam tarzı değişikliğidir. Yaşam tarzı değişikliğinin yerini tutacak hiçbir ilaç bulunmamaktadır. Yaşam tarzı değişiklikleri

yalnız kan glukozu üzerine değil, tüm risk faktörleri üzerine de olumlu etki gösterir. Lakin Yaşam Tarzı Değişikliği ile hedef değerlere ulaşamayan hastalarda farmakolojik tedavi düşünülebilir (95).

Güncel bilgiler ışığında A1c değerine göre kullanılabilcek tedaviler şekil 4'te özetlenmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Deneklerimiz 2019 temmuz ile 2019 aralık tarihleri arasında SBÜ Derince EAH Dahiliye Polikliniğine başvuran hastalardan onam alınarak rutin kontrolleri esnasında hastanemiz biyokimya laboratuvarında, hemogram, hemoglobin A1c, insülin, CRP seviyelerine bakıldı. Hemoglobin A1c seviyesine göre 2 gruba; 6.5 altındaki ve üstündeki hastalar şeklinde randomize gruplar yapıldı. Hastalar yaş ve cinsiyete göre randomize edildi. Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri:

-20-70 yaş arası olmak

-Kronik inflamatuvar hastalığı bulunmamak (Romatolojik hastalıklar, Kalp Yetmezliği, Kronik Böbrek Hasarı vb.)

-Akut enfeksiyon tablosu olmamak

1. -Kronik hastalık hikayesi bulunmamak

-Sigara kullanmamak olarak kabul edilmiştir.

Kontrol grubu; polikliniklerimize başvuran bilinen ve/veya tespit edilen herhangi bir kronik hastalığı bulunmayan kişilerden izinleri dahilinde oluşturulmuştur.

Hastaların bilgileri hastanemizde kullanılmakta olan KARMED sisteminden ve polikliniğimizde karşılıklı birebir görüşmelerden onam alınarak elde edilmiştir. Hastaların yaşı, cinsiyeti, laboratuvar inceleme sonuçları incelenmiştir.

Çalışma için S.B.Ü Derince Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurulu Başkanlığı'ndan (Etik kurulu onay no:2019-50) izin alınmıştır.

3.2. Laboratuvar

Çalışmada değerlendirilen tam kan sayımı, açlık kan şekeri, insülin düzeyi ve Hemoglobin A1c düzeyleri Kocaeli Derince Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışılmıştır.

Biyokimyasal tetkikler için venöz kan örnekleri 8-12 saatlik açlık sonrası, sabah, oturur pozisyonda alınmıştır. Tüm biyokimyasal tetkikler Abbott / Architect C16000 cihazında gerçekleştirilmiştir. Tam kan sayımı Cell Dyne 3700 cihazında optik empetans ve lazer yöntemleri ile çalışılmıştır. İnsülin direnci, *Homeostasis model assessment index* (HOMA-IR) ile belirlenmiştir. Hesaplama formülü:

$$\text{HOMA-IR} = \text{Açlık Glukoz (mg/dL)} \times \text{Açlık İnsülin (uIU/mL)} / 405$$

HOMA skoru $\geq 2,7$ olan hastalar İD pozitif (HOMA-IR [+]) kabul edilmiştir.

3.4. İstatiksel Yöntemler

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenlerden normal dağılım gösterenler ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılım göstermeyenler ortanca (min- max) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. 4 ve daha fazla gruplara ait risk faktörlerinin karşılaştırılmasında ANOVA testi, tüm ikili Student T testi kullanıldı. Kategorik verilerin kıyaslanmasında Ki-Kare ve Fisher'in Kesin

Ki-Kare testi kullanıldı. Sayısal parametreler arasındaki ilişki Pearson ve Spearman korelasyon analizi ile test edildi. Hastalık riskinin oluşmasını etkileyen risk faktörlerinin tespitinde lineer regresyon analizi kullanıldı. Tüm karşılaştırmalarda $p < 0.05$ istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Bu bölümde araştırma kapsamına alınan katılımcıların sosyo-demografik bilgilerine ilişkin bulguları ile hasta grubuna ait çeşitli değişkenlerin karşılaştırma sonuçları yer almaktadır. Hasta grubunun sosyo-demografik bulguları aşağıda sunulmuştur.

Çalışmaya alınan 489 hasta (346 Kadın,143 Erkek) kişilerin yaş ortalaması $50,14 \pm 10,69$ yıl idi. Kadın ve erkeklerin yaş ortalamaları birbirine benzerdi. Kadınlarda $50,6 \pm 10,36$, erkeklerde $49,01 \pm 11,42$ idi. Çalışmaya katılan hastalarda ortalama açlık plazma glukozu $102,27 \pm 21,74$, ortalama insülin direnci (İD) değeri $3,40 \pm 2,26$, ortalama A1c değeri $5,87 \pm 0,67$, ortalama NLO değeri $1,76 \pm 0,62$, ortalama PLT değeri $258,85 \pm 61,81$ idi. Cinsiyete göre gruplandırılan hastalarda; kadınlarda ortalama glukoz değeri $100,95 \pm 19,44$, erkeklerde $105,48 \pm 26,30$, İD değeri kadınlarda ortalama $3,20 \pm 1,9$, erkeklerde ise $3,87 \pm 2,91$ idi. Kadınlarda hemoglobin A1c ortalaması $5,829 \pm 0,62$, erkeklerde $5,92 \pm 0,77$ idi. Erkeklerde ortalama NLO değeri $1,78 \pm 0,66$, kadınlarda $1,75 \pm 0,61$ idi.

Tablo 5: İnsülin direncine göre gruplandırılan hastaların verileri, minimum, maksimum ve ortalama değerleri

	İD<2.7					İD>2.7				
	HS	Min	Max	Ort.	SD	HS	Min	Max	Ort.	SD
AKŞ	234	71	169	95,08	12,47	255	73	276	108,87	25,97
İD	234	0,44	2,66	1,85	0,52	255	2,72	19,93	4,82	2,32
A1c	234	4,7	8	5,66	0,44	255	4,7	9	6,06	0,78
NLO	234	0,57	4,06	1,67	0,57	255	0,78	4,66	1,85	0,66
Yaş	234	22	73	49,67	10,29	255	20	76	50,57	11,05
Cins	234	1	2	1,27	0,44	255	1	2	1,31	0,46

AKŞ: Açlık Kan Şekeri, IR: İnsülin Direnci, A1c: Hemoglobin A1c değeri, NLO: Nötrofil/Lenfosit oranı, HS: Hasta Sayısı, Min: Minimum, Max: Maksimum, Ort: Ortalama, SD: Standart Deviasyon

Çalışmaya alınan hastalar İD olup olmamasına göre (HOMA-IR>2,7) gruplandırıldığında insulin direnci (ID) olan grup 255 kişi, İD olmayan grup 234 kişi idi. 2 grup arasında yaş ortalaması benzerdi. İD + olan grupta yaş ortalaması $50,57 \pm 11,05$, İD – olan grupta yaş ortalaması $49,67 \pm 10,29$ idi. Çalışmaya alınan ve İD’ye göre gruplandırılan

hastaların açlık kan şekeri, hemogloblin A1c, NLO, yaş ve cinsiyet verilerinin, minimum, maksimum ve ortalama değerleri tablo 5’te gösterilmiştir.

Hemogloblin A1c=6,5 seviyesine göre 2 gruba ayrılan hastalarda; hemogloblin A1c seviyesi 6,5 altında 416 hasta, a1c seviyesi 6,5 üstünde 73 hasta bulunmakta. A1c 6,5 altındaki grupta ortalama yaş $49,49 \pm 10,45$, 6,5 üstündeki grupta ortalama yaş $54,40 \pm 11,11$ idi. A1c 6,5 altındaki grupta ortalama İD $3,03 \pm 1,81$, ortalama açlık plazma glukozu $97,15 \pm 11,82$, ortalama NLO $1,72 \pm 0,60$ idi. A1c 6,5 üzeri grupta; ortalama İD $5,47 \pm 3,28$, ortalama açlık plazma glukozu $131,44 \pm 37,22$, ortalama NLO $1,99 \pm 0,70$ idi. Çalışmaya alınan ve hemogloblin A1c’ye göre gruplandırılan hastaların açlık kan şekeri, hemogloblin A1c, NLO, yaş ve cinsiyet verilerinin, minimum, maksimum ve ortalama değerleri tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6: Hemogloblin A1c seviyesine göre gruplandırılan hastaların verileri, minimum ve maksimum değerleri

	Hemogloblin A1c<6,5					Hemogloblin A1c >6,5				
	HS	Min	Max	Ort.	SD	HS	Min	Max	Ort.	SD
AKŞ	416	71	146	97,15	11,82	73	80	276	131,44	37,22
İD	416	0,44	16,02	3,03	1,81	73	1,03	19,93	5,47	3,28
A1c	416	4,7	6,4	5,65	0,33	73	6,5	9	7,15	0,71
NLO	416	0,57	4,66	1,72	0,6	73	1,02	4	1,99	0,70
Yaş	416	20	76	49,39	10,45	73	25	70	54,40	11,11
Cins	416	1	2	1,27	0,44	73	1	2	1,40	0,49

AKŞ: Açlık Kan Şekeri, IR: İnsülin Direnci, Hemogloblin A1c: Hemogloblin A1c değeri, NLO: Nötrofil/Lenfosit oranı, HS: Hasta Sayısı, Min: Minimum, Max: Maksimum, Ort: Ortalama, SD: Standart Deviasyon

Ayrıca hastalar sağlıklı bireyler (açlık plazma glukozu <100), prediyabetik bireyler (açlık plazma glukozu 100-125 arasında) olarak 2 grupta bakıldığında; sağlıklı bireyler 266 kişi; ortalama açlık plazma glukozu $89,96 \pm 6,274$, ortalama İD $2,62 \pm 1,47$, a1c ortalaması $5,59 \pm 0,35$, NLO ortalama değeri $1,64 \pm 0,56$, ortalama yaş $48,18 \pm 10,48$ idi. Prediyabetik grupta ise; 183 hasta sayısı mevcut olup, ortalama glukoz değeri $108,64 \pm$

6,31, ortalama İD $3,86 \pm 2,15$, a1c ortalama değeri $6,010 \pm 0,60$, NLO ortalama değeri $1,91 \pm 0,65$, ortalama yaş $52,24 \pm 10,28$ idi. Veriler tablo 7 'de gösterilmiştir.

Tablo 7: Açlık kan şekeri göre gruplandırılan hastaların verileri, minimum ve maksimum değerleri

	Açlık Kan Şekeri<100					Açlık Kan Şekeri 100-125 arasında				
	HS	Min	Max	Ort.	SD	HS	Min	Max	Ort.	SD
AKŞ	266	71	99	89,96	2,62	183	100	125	108,64	6,31
İD	266	0,44	12,45	2,62	1,47	183	0,82	16,02	3,86	2,15
A1c	266	4,7	7,4	5,59	0,35	183	4,7	9	6,01	0,60
NLO	266	0,57	4,06	1,64	0,56	183	0,72	4,66	6,01	0,60
Yaş	266	22	73	48,18	10,48	183	22	76	52,24	10,28
Cins	266	1	2	1,26	0,43	183	1	2	1,32	0,46

AKŞ: Açlık Kan Şekeri, IR: İnsülin Direnci, Hemoglobin A1c: Hemoglobin A1c değeri, NLO: Nötrofil/Lenfosit oranı, HS: Hasta Sayısı, Min: Minimum, Max: Maksimum, Ort: Ortalama, SD: Standart Deviasyon

Çalışmaya alınan hastalar önceden bilinen DM tanısı olanlar ve olmayanlar olmak üzere 2 gruba ayrıldığında; DM tanısı alan 379 hasta ve daha önce DM tanısı almayan 110 hasta gruplarında; DM+ olan grupta ortalama açlık plazma glukozu $123,59 \pm 33,29$, ortalama İD değeri $4,87 \pm 2,98$, a1c ortalama değeri $6,81 \pm 0,75$, NLO ortalama değeri $1,92 \pm 0,72$, ortalama yaş $55,22 \pm 10,350$ idi. DM- olan grupta ortalama açlık plazma glukozu $96,08 \pm 10,965$, ortalama İD değeri $2,97 \pm 1,80$, hemoglobin A1c ortalama değeri $5,60 \pm 0,30$, NLO ortalama değeri $1,72 \pm 0,58$, ortalama yaş $48,66 \pm 10,35$ idi. Çalışmaya alınan ve diyabet tanısına göre gruplandırılan hastaların açlık kan şekeri, hemoglobin A1c, NLO, yaş ve cinsiyet verilerinin, minimum, maksimum ve ortalama değerleri tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8: Diyabetes Mellitus tanısına göre hastaların gruplandırılması ve verileri

	DM-					DM+				
	HS	Min	Max	Ort.	SD	HS	Min	Max	Ort.	SD
AKŞ	379	71	146	96,08	10,96	110	75	276	123,59	33,29
ID	379	0,44	16,02	2,97	1,80	110	1,03	19,93	4,87	2,98
A1c	379	4,7	6,3	5,60	0,30	110	5,6	9	6,81	0,75
NLO	379	0,57	4	1,72	0,58	110	0,72	4,66	1,92	0,72
Yaş	379	20	76	48,66	10,35	110	25	70	55,22	10,35
Cins	379	1	2	1,27	0,44	110	1	2	1,36	0,48

AKŞ: Açlık Kan Şekeri, IR: İnsülin Direnci, A1c: Hemogloblin A1c değeri, NLO: Nötrofil/Lenfosit oranı, HS: Hasta Sayısı, Min: Minimum, Max:Maksimum, Ort:Ortalama, SD: Standart Deviasyon, Cins:Cinsiyet, DM+:Daha önce diyabetes mellitus tanısı alanlar, DM- : Daha önce Diyabetes Mellitus tanısı almamış olanlar

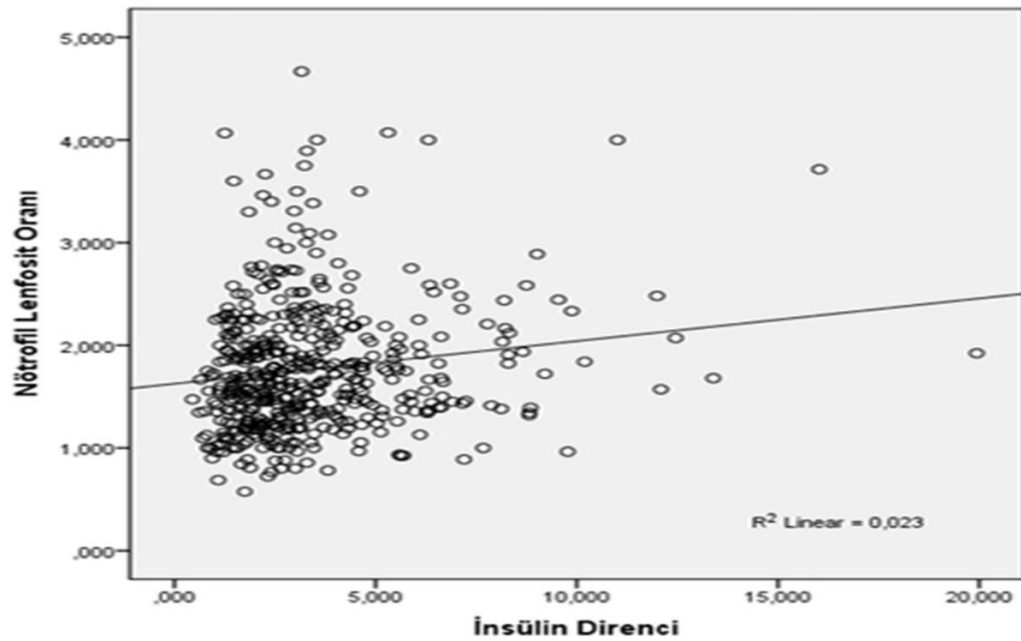
Hastalar Metformin kullanımına göre 2 gruba ayrıldığında; metformin kullanan 203 hasta, metformin kullanmayan 286 hastanın grup özelliklerine baktığımızda; Metformin kullanan grupta ortalama yaş $52,19 \pm 10,44$, ortalama açlık plazma glukoz değeri $106,60 \pm 25,79$, ortalama İD değeri $3,69 \pm 2,16$, ortalama a1c değeri $6,10 \pm 0,774$, ortalama NLO değeri $1,51 \pm 0,42$ idi. Metformin kullanmayan grupta ise ortalama yaş $48,68 \pm 10,65$, ortalama açlık plazma glukozu $91,20 \pm 17,76$, ortalama İD değeri $3,19 \pm 2,31$, ortalama a1c değeri $5,71 \pm 0,53$, ortalama NLO değeri $1,94 \pm 0,68$ idi. Çalışmaya alınan ve metformin kullanımına göre gruplandırılan hastaların açlık kan şekeri, hemogloblin A1c, NLO, yaş ve cinsiyet verilerinin, minimum, maksimum ve ortalama değerleri tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9: Metformin kullanımına göre gruplandırılan hastaların verileri, minimum ve maximum değerleri

	Metformin Kullanmayan					Metformin Kullanan				
	HS	Min	Max	Ort.	SD	HS	Min	Max	Ort.	SD
AKŞ	286	71	252	91,2	17,76	203	76	276	106,6	25,79
İR	286	0,62	19,93	3,19	2,31	203	0,44	13,39	3,69	2,16
A1c	286	4,7	8,5	5,71	0,53	203	4,8	9	6,10	0,77
NLO	286	0,57	4,66	1,94	0,68	203	0,72	3,66	1,51	0,42
Yaş	286	20	75	48,68	10,65	203	24	76	52,19	10,44
Cins	286	1	2	1,33	0,46	203	1	2	1,25	0,43

AKŞ: Açlık Kan Şekeri, İR: İnsülin Direnci, A1c: Hemogloblin A1c değeri, NLO: Nötrofil/Lenfosit oranı, HS: Hasta Sayısı, Min: Minimum, Max: Maksimum, Ort: Ortalama, SD: Standart Deviasyon, Cins: Cinsiyet

Çalışmaya alınan 489 hasta pearson korelasyonu ile değerlendirildiğinde, açlık kan şekeri ile İD arasında pozitif korelasyon ($r=0,527$) ($p=0,00$), A1c ile pozitif korelasyon($r=0,686$) ($p=0,00$), NLO ile pozitif korelasyon($r=0,163$) ($p=0,00$) saptanmıştır. İD ile NLO arasında pozitif korelasyon ($r=0,151$) ($p=0,01$) şekil 5 'te gösterilmiştir.



Şekil 5: Tüm hastalarda insülin direnci ile Nötrofil/Lenfosit arasında korelasyon grafiği

Tablo 10: NLO ile hemoglobin A1c, Homa-IR ve açlık kan glukozu arasındaki ilişki

Değişken	NLO	
	r	p
Hemoglobin A1c	0,143	0,002
Glukoz	0,163	<0,001
Homa-IR	0,151	0,001

NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, Hemoglobin A1c: Glikolize hemoglobin A1c, Glukoz: Açlık kan glukozu, p değeri <0,05 anlamlı kabul edilmiştir. Pearson korelasyon testi kullanılmıştır

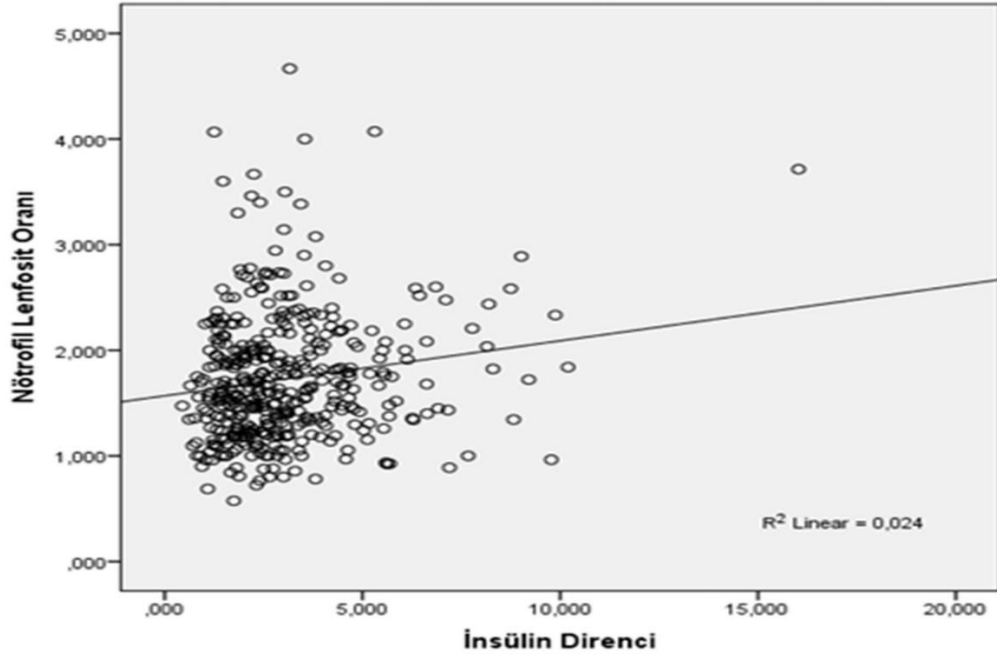
Hastalar İD'ye göre gruplandırıldığında; İD olmayan 234 hasta(homa-ır<2,7) grubunda İD ile NLO arasında ($r = 108$, $p=0,100$) anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Aynı grupta İD ile glukoz arasında ($r=0,190$, $p=0,04$) ve İD ile hemoglobin A1c arasında ($r=0,146$, $P=0,28$) korelasyon saptanmamıştır. NLO ile glukoz ($r=0,163$, $p=0,012$) arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu grupta hemoglobin A1c ile NLO arasında ($r=0,108$, $p=0,100$) anlamlı korelasyon saptanmamıştır. İnsülin direnci olan 255 hasta (Homa-IR >2,7) grubunda ise İD ile glukoz arasında ($r=0,482$, $p=0,00$), İD ile hemoglobin A1c ($r=0,395$, $p=0,00$) arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Aynı grupta İD ile NLO arasında ($r=0,8$, $p=0,201$) anlamlı korelasyon görülmemiştir. Aynı grupta NLO ile hemoglobin A1c arasında ($r=0,124$, $p=0,048$) pozitif korelasyon saptanmıştır. Veriler tablo 11'de ki gibidir.

Tablo 11: Homa-IR seviyesine göre 2 grubun NLO düzeyi ile ilişkisi

Değişken	NLO			
	HOMA IR<2,7		HOMA IR>2,7	
	r	p	r	p
Glukoz	0,163	0,012	0,116	0,064
Homa-IR	0,108	0,100	0,080	0,201
Hemoglobin A1c	0,071	0,281	0,124	0,048

NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, Hemoglobin A1c: Glikolize hemoglobin A1c, Glukoz: Açlık kan glukozu, p değeri <0,05 anlamlı kabul edilmiştir. Pearson korelasyon testi kullanılmıştır

Hastalar hemoglobin A1c 6,5 seviyesine göre 2 gruba ayrıldığında hemoglobin A1c <6,5 olan 416 hastada, NLO ile glukoz arasında ($r=0,240$, $p=0,00$) pozitif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca bu grupta NLO ile İD arasında ($r=0,156$, $p=0,01$) pozitif korelasyon saptanmıştır ve şekil 6’da gösterilmiştir. NLO ile hemoglobin A1c arasında ($r=0,76$, $p=0,123$) anlamlı korelasyon yoktur. Hemoglobin A1c > 6,5 olan 73 hastada, NLO ile glukoz arasında ($r=-0,105$, $p=0,377$) anlamlı korelasyon yoktur. Ayrıca bu grupta NLO ile İD arasında ($r=-,044$, $0,714$) anlamlı korelasyon saptanmamıştır ve şekil 7’de korelasyon grafiği belirtilmiştir. Bu grupta NLO ile hemoglobin A1c arasında ($r=-0,48$, $p=0,684$) korelasyon saptanmamıştır ve tablo 12 ‘de belirtilmiştir.



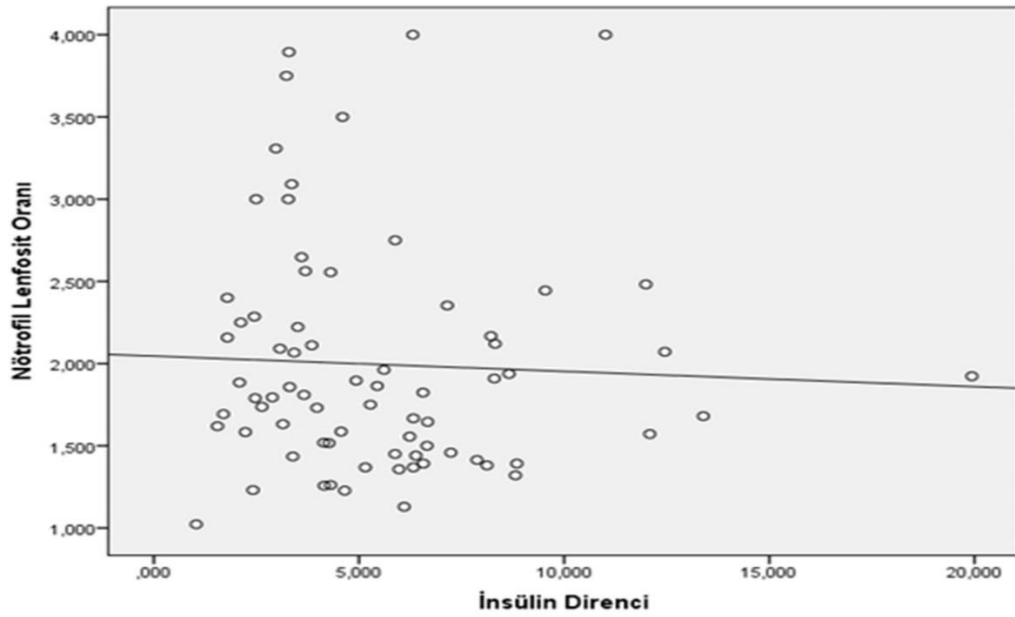
Şekil 6: Hemoglobin A1c 6,5 seviyesinin altındaki hastalarda insulin direnci ile nötrofil/lenfosit oranı arasındaki korelasyon grafiği

Tablo 12. Hemoglobin a1c seviyesine göre 2 grubun NLO düzeyi ile ilişkisi

Değişken	NLO			
	Hemoglobin A1c<6,5		Hemoglobin A1c>6,5	
	r	p	r	p
Glukoz	0,240	<0,001	-0,105	0,377
Homa-IR	0,156	0,001	-0,044	0,714
Hemoglobin	0,076	0,123	-0,048	0,684

A1c

NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, Hemoglobin A1c: Glikolize hemoglobin A1c, Glukoz: Açlık kan glukozu, p değeri <0,05 anlamlı kabul edilmiştir. Pearson korelasyon testi kullanılmıştır



Şekil 7: Hemoglobin A1c 6,5 seviyesinin üstündeki hastalarda insülin direnci ile nötrofil/lenfosit oranı arasındaki korelasyon grafiği

Hastalar Sağlıklı (Açlık kan şekeri<100), Prediyabet (Açlık kan şekeri 100-125 olarak 2 gruba ayrıldığında; sağlıklı 266 kişilik grupta NLO ile glukoz arasında ($r=0,124$, $p=0,043$) pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu grupta İD ile NLO ($r=0,68$, $p=0,271$) arasında korelasyon saptanmamıştır. NLO ile hemoglobin A1c arasında ($r=0,122$, $p=0,047$) pozitif korelasyon saptanmıştır. Prediyabet 183 kişilik grupta NLO ile glukoz arasında ($r=0,252$, $p=0,01$) pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu grupta da İD ile NLO ($r=0,87$, $p=0,241$) arasında korelasyon saptanmamıştır. Bu grupta sağlıklı gruptan farklı olarak NLO ile hemoglobin A1c arasında ($r=0,00$, $p=0,995$) korelasyon saptanmamıştır. Veriler tablo 13'te belirtilmiştir.

Tablo 13. Hastaların açlık kan şekeri göre 100 ün altında, 100-125 arası olarak 2 grubun NLO düzeyi ile ilişkisi

Değişken	NLO			
	Sağlıklı		Prediyabet	
	r	p	r	p
Glukoz	0,124	0,043	0,252	0,001
HOMA-IR	0,068	0,271	0,087	0,241
Hemoglobin A1c	0,122	0,047	0,001	0,995

NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, Hemoglobin A1c: Glikolize hemoglobin A1c, Glukoz: Açlık kan glukozu, p değeri <0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

Hastalar DM tanısı olanlar ve olmayanlar olarak 2 gruba ayrıldığında; DM- olan 379 hastada, NLO ile glukoz arasında ($r=0,289$, $p=0,001$) pozitif korelasyon saptandı. NLO ile İD arasında ($r=0,188$, $p<0,001$) pozitif korelasyon saptandı. NLO ile hemoglobin A1c arasında ($r=0,110$, $p=0,033$) pozitif korelasyon saptandı. DM + olan 110 kişilik grupta; NLO ile glukoz arasında ($r=-0,40$, $p=0,678$) korelasyon saptanmadı. Yine bu grupta NLO ile İD arasında ($r=-0,19$, $p=0,844$) anlamlı korelasyon saptanmamış olup aynı zamanda NLO ile hemoglobin A1c ($r=0,013$, $p=0,892$) arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Veriler tablo 14'te belirtilmiştir.

Tablo 14. Hastaların Diyabetes Mellitus tanısı almalarına göre 2 grubun NLO düzeyi ile ilişkisi

Değişken	NLO			
	DM-		DM+	
	r	p	r	p
Glukoz	0,289	<0,001	-0,040	0,678
Homa-IR	0,188	<0,001	-0,019	0,844
Hemoglobin A1c	0,110	0,033	0,013	0,892

A1c

NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, Hemoglobin A1c: Glikolize hemoglobin A1c, Glukoz: Açlık kan glukozu, p değeri <0,05 anlamlı kabul edilmiştir

Çalışmaya alınan hastalar metformin kullanan ve kullanmayan olarak 2 gruba ayrıldığında ise Metformin kullanmayan 286 kişide NLO ile glukoz arasında ($r=0,328$, $p=0,00$), NLO ile İD arasında ($r=0,228$, $p<0,001$), NLO ile hemoglobin A1c arasında ($r=0,328$, $p=0,00$) anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Metformin kullanan grupta ise NLO ile glukoz ($r= 0,150$, $p=0,032$), NLO ile İD ($r= 0,148$, $p=0,035$), NLO ile hemoglobin A1c ($r=0,234$, $p= 0,001$) pozitif korelasyon saptandı. Veriler Tablo 15’te belirtilmiştir.

Tablo 15. Hastaların Metformin kullanımına göre gruplandırılıp, grupların NLO düzeyi ile ilişkisi

Değişken	NLO			
	Metformin Kullanmayan		Metformin kullanan	
	r	p	r	p
Glukoz	0,328	<0,001	0,150	0,032
Homa-IR	0,228	<0,001	0,148	0,035
Hemoglobin A1c	0,328	<0,001	0,234	0,001

A1c

NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, Hemoglobin A1c: Glikolize hemoglobin A1c, Glukoz: Açlık kan şekeri, p değeri <0,05 anlamlı kabul edilmiştir. Pearson korelasyon testi kullanılmıştır

Tablo 16. Hastalarda çeşitli parametrelerle ayrılan grupların NLO değerlerinin analizi

		Değişken	Ortalama Değer	P değeri
NLO	Hemoglobin A1c seviyesi	A1c>6,5	1,99±0,70	P<0,001
		A1c<6,5	1,72±0,60	
	Diyabetes Mellitus tanısı	DM-	1,72±0,58	P=0,002
		DM+	1,92±0,72	
	Metformin kullanımı	Metformin-	1,94±0,68	P<0,001
		Metformin+	1,51±0,42	
	Homa-IR skoru	Homa ır<2,7	1,67±0,57	P=0,001
		Homa ır>2,7	1,85±0,66	
	Açlık Kan Şekeri	Glukoz<100	1,64±0,56	P<0,001
		Glukoz 100-125	1,91±0,65	

NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, Hemoglobin A1c: Glikolize hemoglobin A1c, Glukoz: Açlık kan şekeri, p değeri <0,05 anlamlı kabul edilmiştir. Independent student t-test kullanılmıştır.

Çalışmada gruplar arasındaki farklar açısından independent student t-test ile SPSS analizi yapıldığında; A1c =6,5 seviyesine göre 2 gruba ayrılan hastalar, a1c>6,5 73 hasta, hemoglobin A1c <6,5 416 kişilik gruplar, önceden diyabet tanısı alan 110 kişi ve almayan 379 kişi olarak 2 gruba ayrılan hastalar, metformin kullanımına göre, kullanan 203 kişi ve kullanmayan 286 kişilik gruplar, HOMA-IR 2,7 seviyesine göre İD'ye göre 2 gruba ayrıldığında; İD olmayan 234 kişi ve İD olan 255 kişi ile bakıldığında ise tablo 16'daki gibidir.

Çalışmaya alınan hastalar NLO ile hemoglobin A1c, Homa-IR ve açlık kan şekeri arasında ilişki için; lineer regresyon analizi ile değerlendirildiğinde ise veriler tablo 17'deki gibidir.

Tablo 17. Hastalar hemoglobin a1c, Homa-IR ve açlık kan şekeri ile NLO arasındaki ilişki

NLO			
Bağımlı Değişken	Beta	%95 CI	p
Hemoglobin A1c	0,143	0.059, 0.249	P=0,002
Homa-ır	0,151	0.227, 0.865	P=0,001
Glukoz	0,163	2.606, 8.707	P<0,001

NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, Hemoglobin A1c: Glikolize hemoglobin A1c, Glukoz: Açlık kan glukozu. CI: Confidence Interval, P=istatistiksel değer. Bu tablo lineer regresyon analizi ile değerlendirilme sonucu yapılmıştır.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızın en önemli sonucu İD olan bireylerde olmayanlara göre, hemoglobin A1c %6,5 üstünde olanlar olmayanlara göre, DM olanlar olmayanlara göre NLO oranı daha yüksektir. DM ve İD tanılı bireylerden metformin kullananların kullanmayanlara göre NLO değerleri daha düşüktür. Bu durum metforminin sadece İD ve DM tedavisinin ötesinde bu hastalıkların temelinde yatan enflamasyonu baskılamakta olduğunu belirtebiliriz.

Çalışmamızda NLO incelendiğinde; NLO ile HOMA-IR arasında ($p<0,001$), NLO ile Hemoglobin A1c arasında ($p=0,002$) ve NLO ile açlık kan glukozu arasında ($p<0,001$) anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptandı. Çalışmamız sonucuna göre açlık kan glukozu, İD seviyesi ve hemoglobin A1c seviyesi arttıkça NLO'da pozitif olarak artmaktadır. Ayrıca çalışmaya alınan hastalar çeşitli gruplara ayrılıp sonrasında bakılan analizlerde birtakım değişiklikler saptadık. Homa-IR seviyesi yüksek olan grupta NLO ile açlık kan glukozu arasında anlamlı ($p=0,0012$) saptarken, Homa-IR seviyesi düşük olan grupta ($p=0,064$) olması İD'ye sahip hastalarda metformin kullanımının sonuçlara böyle etki ettiğini düşündük. Ayrıca hastalar tanı ve tedavide birçok klavuzda belirtilen hemoglobin A1c=6,5 seviyesine göre gruplandırıldığında, hemoglobin A1c seviyesi düşük olan grupta NLO ile açlık kan şekeri arasında ($p<0,001$) ve NLO ile Homa-IR arasında ($p=0,001$) anlamlı korelasyon varken, a1c seviyesi yüksek olan grupta NLO ile açlık kan şekeri ($p=0,377$) ve NLO ile Homa-IR ($p=0,714$) anlamlı korelasyon saptanmaması yine a1c seviyesi yüksek olan grupta metformin ve başka oral andiyabetik kullanımına bağlı olduğunu düşündük. Hastalar açlık kan şekeri göre 2 gruba ayrıldığında ise açlık kan glukozu 100 ün altında olan sağlıklı grupta NLO ile glukoz ($p=0,043$) ve NLO ile hemoglobin A1c ($p=0,047$) arasında korelasyon saptandı. Açlık kan şekeri 100 ila 125 arası olan prediyabet grubunda NLO ile glukoz arasında ($p=0,001$) anlamlı korelasyon saptanırken bu grupta NLO ile Homa-IR ($p=0,241$), NLO ile hemoglobin A1c ($p=0,995$) arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Hastalar DM tanısı alan ve almayan olarak gruplandırıldığında DM- grupta

NLO ile hem glukoz ($p<0,001$) hem Homa-IR ($p<0,001$) hemde a1c ($p=0,033$) arasında anlamlı korelasyon saptanırken DM + grupta NLO ile glukoz ($p= 0,678$) NLO ile a1c ($p= 0,892$), NLO ile Homa-IR ($p=0,844$) arasında anlamlı korelasyon saptanmaması yine DM tanısı alan hastaların kullandığı metformin ve diğer oral antidiyabetiklere bağlı olduğunu kanıtlar nitelikteydi. Bu yüzde çalışmaya alınan hastalar metformin kullanımına göre 2 gruba ayrılıp bakıldığında metformin kullanmayan grupta NLO ile a1c ($p<0,001$) , NLO ile açlık kan glukozu ($p<0,001$), NLO ile Homa-IR ($p<0,001$) arasında yüksek derecede anlamlı korelasyon saptanırken, metformin kullanan grupta NLO ile Homa-IR ($p= 0,035$), NLO ile glukoz ($p= 0,032$), NLO ile a1c($p=0,001$) istatistiksel olarak görece düşük anlamlılık saptandı. Metforminin bu istatistiksel oran üzerine etki ettiğini düşünebiliriz.

Hastalar gruplara ayrılıp bu gruplar NLO açısından kıyaslandığında ise tüm gruplandırılmalarda, hemoglobin A1c seviyesine göre ($p<0,001$), Homa-IR seviyesine göre ($p=0,001$), DM tanısına göre ($p=0,002$), metformin kullanımına göre ($p<0,001$) anlamlı farklılık saptandı.

Ayrıca çalışmamızda NLO ile a1c seviyesi, Homa-IR seviyesi, açlık kan glukozu arasındaki ilişki değerlendirildiğinde NLO ile a1c arasında ($p=0,002$), NLO ile açlık kan glukozu arasında ($p<0,001$), NLO ile Homa-IR arasında ($p=0,001$) anlamlı ilişki saptandı.

NLO, inflamatuvar durumu değerlendirmek için kullanılan kolay bir yöntemdir. Örneğin; akut pankreatit (97), akut mezenterik iskemi (98), koroner arter hastalığı (99), kalp yetmezliği (100), DM (101) ve malignite gibi akut veya kronik inflamasyonun olduğu hastalıklarda yüksek NLO bildirilmektedir (102, 103). 2015 yılında M. Lou ve ark. tarafından 413 tip 2 DM hastası ile 130 sağlıklı kontrol grubu üzerinde yapılan çalışmada diyabetik hastalarda NLO'nin sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek olduğu gösterilmiştir ($p<0.001$). 2011 yılında yaklaşık 1200 akut dekompanze kalp yetmezlikli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada ise mortalite ile NLO arasında pozitif bir korelasyon olduğu saptanmıştır (100).

Çalışmamızda NLO ile a1c, Homa-IR ve açlık kan glukozu arasında ilişki saptadık. Hemoglobin A1c seviyesi glukoz regülasyonunda önemli bir parametredir ve yüksek

hemoglobin A1c seviyesi tip 2 DM hastalarında kardiyovasküler komplikasyon riskini artırır (104). Ayrıca artmış İD koroner arter hastalığı ile ilişkilidir. (105,106). Lökositler kolesterol birikimine neden olur ve sonrasında endotelial fonksiyon bozukluğu ile beraber aterogenez süreci gelişir (107). Ayrıca kronik subklinik inflamasyon ile İD, metabolik sendrom, ateroskleroz arasında ilişki vardır (107,108,109). Vasküler hasarın nedeni, hiperglisemi, artmış yağ asitleri, lipoproteinler, hipertansiyon ve DM'nin endotelial hücreleri etkilmesidir (109). Ayrıca kronik hiperglisemi nötrofillerden serbest oksijen radikallerinin sentezlenmesini artırır (110). DM hastalarında kardiyovasküler kaynaklı ölüm, DM olmayan hastalara göre daha yüksek orandadır ve artmış kan glukozu ile mortalite oranı artar (111). WBC sayısı inflamasyonun doğal bir belirtecidir (112) ve artmış wbc sayısı tip 2 DM ve metabolik sendrom hastalarında vasküler komplikasyonlar ile ilişkilidir (113,114,115) ve bu çalışmalarda da glukoz düzeyi ile artmış wbc sayısı saptanmış olup bizim yaptığımız çalışmada da NLO ile glukoz, NLO ile a1c, NLO ile Homa-IR arasında benzer sonuçları bulduk.

Nötrofiller kısa yaşam ömürlerine rağmen akut inflamasyonda temel role sahiptir (116). Bir çalışmada gösterilmiştir ki tip 1 DM hastalarındaki glukoz artışı ile sağlıklı grup arasında wbc sayısı açısından fark yoktur fakat glukoz artışı ile lenfosit sayısı arasında düşüş saptanmıştır (117). Tip 2 DM hastalarında rölatif olarak düşük lenfosit sayıları ile koroner arter hastalığı arasında ilişki gösterilmiştir (118). Ayrıca Tip 2 DM hastalarındaki lenfositlerin yetersiz proliferasyonu düşük interlökin-2 ekspresyonuna yol açmaktadır (119). Yakın zamandaki çalışmalar şunu göstermiştir ki, düşük lenfosit oranı ve yüksek nötrofil oranı (yüksek nötrofil/lenfosit oranı, NLO) non-regüle diyabette görülmektedir ve yapılan çalışmalarda bu bulgular lenfosit sayısının azalmasının hiperglisemiye bağlı olduğunu göstermektedir (117). Diyabetli hastalarda yetersiz lenfosit proliferasyonu görülmektedir (119). Bizim çalışmamızda da diyabetli hastalarda a1c seviyesi, açlık kan glukozu seviyesi, Homa-IR seviyesi ile NLO arasındaki ilişki hipergliseminin bu oranı etkilediğini ortaya koymaktadır. Yine tip 2 diyabetlilerde yapılan ve wbc sayısına göre gruplandırılan bir çalışmada wbc sayısı ile A1c arasında korelasyon saptanmıştır (108). Ayrıca tip 2 DM hastalarında İD ile WBC sayısında ilişki gösterilmiştir (120). Metabolik sendromlu hastalarda aterogenez ve trombüs formasyonunda rol aldığı düşünülen

lökositlerin, NLO ile kardiyovasküler hastalıklar açısından ilişki olduğu gözlemlendi (121). Başka bir çalışma kronik hastalığa sahip hastalarda DM ile NLO arasında ilişki gösterilmiştir (122). Ayrıca bir çalışmada hemoglobin A1c 7 seviyesine 2 göre grubun nötrofil lenfosit oranları karşılaştırılmış ve regüle olmayan grupta oran daha yüksek bulunmuştur.

Bu çalışmaların hiçbirinde tanıda ve tedavide önemli bir cut-off değeri hemoglobin A1c =6,5 seviyesine göre gruplandırılma yapılmamış ve hastaların kullanmış olduğu metformin ve oral antidiyabetiklerin bu oran üzerine etkisi ayrıca incelenmemiştir. Bizim çalışmamızda özellikle diyabete mellitus tanısında sıkça kullanılan a1c=6,5 değeri, yine İD açısından sıkça kullanılan Homa-IR değeri ve açlık kan glukozunun NLO ile ilişkisini ve bu ilişkinin kullanılan metformin ve diğer oral antidiyabetikler ile ilişkisini açıkladık.

NLO kardiyovasküler olayları göstermede wbc ya da nötrofil sayısından daha efektiftir (123). Koroner arter hastalığında NLO ile CRP (c-reaktif protein) arasında korelasyon gösterilmiştir (124). Bu olay bize aynı zamanda İD’de CRP nin WBC ye göre daha iyi bir gösterge olabileceğini düşündürür (125). WBC ya da CRP seviyesi ile glukoz regülasyonu arasında ilişkiyi gösteren birçok çalışma vardır (120, 125,126).

Fakat biz çalışmamızda NLO ile glukoz, a1c, Homa-IR arasındaki ilişki ve klinikte cut-off olarak kullandığımız değerler ile gruplandırılan hastalarda inflamasyon belirteci olarak görülen NLO değeri arasında ilişkiyi ortaya koyduk.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hem ülkemizde hem de dünyada Tip 2 DM ciddi morbidite ve mortalite nedenidir. Diyabete bağlı morbidite ve mortalite nedenleri arasında kronik inflamasyona sekonder olarak ortaya çıkan komplikasyonların ön planda olduğunu görmekteyiz. Tip 2 DM’de kronik inflamasyonun saptanmasında çeşitli parametreler tartışılmıştır ve son yıllar Nötrofil/Lenfosit oranı (NLO) inflamasyonu göstermek için birçok hastalıkla ilgili çalışması bulunmaktadır. Nötrofil/Lenfosit oranı diyabete, hiperglisemiye, İD’ye bağlı çeşitli nedenlerden dolayı arttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmektedir. Pratiğimizde sık kullanılsa da bu parametre birçok hastalığın patogenezinde rol alan inflamasyonu göstermek için iyi bir parametre olarak karşımıza çıkmakta.

Tip 2 DM patogenezinin günümüzde bilimsel çalışmaların artmasıyla birçok yönüyle bilmekteyiz. Kronik inflamasyonun diyabetteki rolü önem teşkil etmekte ve diyabet tedavisinde komplikasyonların ve dolayısıyla kronik inflamasyonun önlenmesi tedavide yol gösterici olmaktadır. Diyabet tanısı için klinik pratikte kullandığımız önemli cut-off değerlerinin önemi çalışmamızda da görülmektedir. Aynı zamanda Tip 2 DM’li hastalarda metformin ve diğer oral antidiyabetiklerin kullanımının kronik inflamasyonu azaltıcı etkisininide çalışmamız ile görmüş olduk.

Ne yazık ki hem ülkemizde hemde dünyada Tip 2 DM’de tanısı alan birçok hasta da hedef hemoglobin A1c değerlerinin uzağındayız. Aynı zamanda prediyabet olan birçok hastaya da hem tanı açısından hemde tedavi açısından oldukça geç kalınmakta ve sonucunda komplikasyonlar nedeniyle hem maddi hemde manevi kayıplar olmakta.

Çalışmamız şunu göstermiştir ki Nötrofil/Lenfosit oranı diyabetik hasta takibinde kolay uygulanabilir parametre olmasının yanında, prediyabetik hastalarda da kullanılabilir. Ayrıca İD saptanan fakat Tip 2 DM gelişmemiş olan hastalarda metformin kullanımı kronik inflamasyonu ve dolayısıyla ileride gelişebilecek komplikasyonları azaltmaktadır.

Sonuç olarak Nötrofil/Lenfosit oranı ile ilgili halen bilmemiz gereken, açığa çıkmayan bilgiler vardır ve gelecekte klinik pratikte kullanılmaması için bir neden yoktur.

7. ÖZET

Amaç: Tip 2 Diabetes Mellitus (DM) bozulmuş beta hücre fonksiyonu ve insülin direncinin neden olduğu kronik inflamatuvar bir hastalıktır. İnsülin direnci (İD) DM, obezite, dislipidemi, hipertansif hastalıklarla ilişkilidir ve metabolik sendromun bir parçasıdır. Nötrofil Lenfosit oranı (NLO) son zamanlarda kullanılmaya başlanan sistemik inflamasyonu gösteren bir orandır. Yüksek NLO düzeyleri Tip 2 DM, koroner arter hastalığı, koroner bypass hastalarında kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. Diyabetik hastalarda, obez bireylerde, metabolik sendromda vb. İD'nin rol oynadığı birçok hastalıkta inflamatuvar süreci gösteren nötrofil/lenfosit oranının değerlendirilmesi ile ilgili pek çok çalışma bulunmaktadır. Tip 2 Diyabetes Mellitus hastalarında klavuzların önerdiği tanı ve tedavide hedef hemoglobin A1c düzeyi 6,5 tir. Bundan yola çıkarak tedavi ile hedef hemoglobin A1c seviyesine ulaşan hastalarda inflamatuvar süreç bunla orantılı olarak değişim göstereceği hususunda literatürde çalışma bulunmamaktadır ve yine bu sebepten dolayı böyle bir çalışma yapmayı gerek gördük.

Gereç ve Yöntem: Deneklerimiz 2019 temmuz ile 2019 aralık tarihleri arasında SBÜ Derince EAH Dahiliye Polikliniğine başvuran hastalardan onam alınarak rutin kontrolleri esnasında hastanemiz biyokimya laboratuvarında hastaların rutin olarak çalışılan biyokimyasal ve hematolojik değişkenleri dosyalarından kaydedildi, Hemogram, hemoglobin A1c, insülin, CRP, açlık kan şekeri seviyelerine bakıldı, demografik verileri kaydedildi. Hemoglobin A1c seviyesine, Homa-IR seviyesine, açlık kan glukozu seviyesine, metformin veya diğer oral antidiyabetik kullanımına göre randomize gruplandırmalar yapıldı. Elde edilen veriler uygun istatistik yöntemi ile değerlendirildi

Bulgular: Çalışmaya alınan 489 hasta (346 Kadın,143 Erkek) kişilerin yaş ortalaması $50,14 \pm 10,69$ yıl idi. Kadın ve erkeklerin yaş ortalamaları birbirine benzerdi. Kadınlarda $50,6 \pm 10,36$, erkeklerde $49,01 \pm 11,42$ idi. Çalışmaya katılan hastalarda ortalama açlık plazma glukozu $102,27 \pm 21,74$, ortalama İD değeri $3,40 \pm 2,26$, ortalama A1c değeri $5,87 \pm 0,67$, ortalama NLO değeri $1,76 \pm 0,62$ idi.

Cinsiyete göre gruplandırılan hastalarda; kadınlarda ortalama glukoz değeri $100,95 \pm 19,44$, erkeklerde $105,48 \pm 26,30$, İD değeri kadınlarda ortalama $3,20 \pm 1,91$, erkeklerde ise $3,87 \pm 2,91$ idi. Kadınlarda A1c ortalaması $5,829 \pm 0,62$, erkeklerde $5,92 \pm 0,77$ idi. Erkeklerde ortalama NLO değeri $1,78 \pm 0,66$, kadınlarda $1,75 \pm 0,61$ idi. A1c 6,5 seviyesine, Homa-IR 2,7 seviyesine, Açlık kan glukozu 100 ve altı, 100 -125 arası ve 125 üzeri seviyesine, metformin ve başka oral antidiyabetik kullanımına göre gruplandırılan hastalarda, A1c seviyesi yüksek olan grupta Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO) daha yüksek ($p=0,001$) ve A1c seviyesi düşük olan grupta NLO ile glukoz ($p<0,001$) ve NLO ile Homa-IR ($p=0,001$) arasında korelasyon saptanırken, A1c yüksek olan grupta anlamlı korelasyon (sırasıyla $p=0,377$, $p=0,714$) saptanmamıştır. Aynı zamanda DM tanısı alan grupta NLO daha yüksek ($p=0,002$) bulunmuştur ve HOMA-IR yüksek olan grupta NLO daha yüksek ($p=0,001$) bulunmuştur. Metformin kullanan grupta kullanmayanlara göre NLO oranı daha düşük bulunmuştur ($p<0,001$).

Sonuç: Tip 2 DM’de kronik inflamatuvar süreci gösteren NLO değeri ile açlık kan glukozu, hemoglobin A1c değeri, Homa-IR değeri ile pozitif korelasyon vardır ve metformin kullanımının NLO değerini azaltıcı etkisi mevcuttur.

Anahtar Kelimeler: Tip 2 Diyabetes Mellitus, Nötrofil/Lenfosit oranı, insülin direnci, metformin, kronik inflamasyon

8. ABSTRACT

Objective: Type 2 Diabetes Mellitus (DM) is a chronic inflammatory disease caused by impaired beta cell function and insulin resistance (IR). IR is related to obesity, dyslipidemia, hypertension disease and a part of metabolic syndrome. The Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) which has recently started to be used shows systemic inflammation. High NLR levels were associated with poor prognosis in patients with Type 2 DM, coronary artery disease, and coronary bypass. In diabetic patients, obese individuals, metabolic syndrome, etc. there are many studies on the evaluation of the Neutrophil Lymphocyte ratio showing the inflammatory process in many diseases in which insulin resistance plays a role. In the diagnosis and treatment recommended by guides Type 2 DM patients target hemoglobin A1c level is 6.5. Based on this, there is no study in literature that the inflammatory process will change proportionally in patients who reach the target hemoglobin A1c level with treatment and for this reason we found it necessary to do such a study.

Material and Methods: Our test subjects got consent from patients who applied to SBU Derince Eha Internal Polyclinic between July 2019 and December 2019 during their routine controls, the routine biochemical variables of patients were recorded in their files, hemogram, hemoglobin A1c; insulin, CRP levels were examined, demographic data were recorded. Groups were made randomly according to Homa-IR level, fasting blood glucose level, metformin or other oral antidiabetic use. The data obtained were evaluated with appropriated statistical methods.

Results: The average age of 489 patients (346 women, 143 men) used in the study was 50.14 ± 10.69 ages. The average ages of men and women were similar. It was 50.6 ± 10.36 of women and 49.01 ± 11.42 of men. The Average fasting plasma glucose value was 102.27 ± 21.74 , average IR value was 3.40 ± 2.26 , mean A1c value was 5.87 ± 0.67 , average NLR value 1.76 ± 0.62 , average PLT value was 258.85 ± 61.81 of patients participating in the study. In patients grouped by gender; The average glucose value of women was 100.95 ± 19.44 , 105.48 ± 26.30 of men, and the IR value was 3.20 ± 1.91 of women and 3.87 ± 2.91 of men. The average A1c of women was 5.829 ± 0.62 , and of men it was 5.92 ± 0.77 . The average NLR value of men was 1.78 ± 0.66 , and 1.75 ± 0.61 of

women. In patients grouped according to their A1c 6.5 level, Homa-IR 2.7 level, Fasting blood glucose 100 and below, 100-125 and 125 level, metformin and other oral antidiabetic use, in the group with high a1c level the neutrophil ratio was higher and in the group with lower NLR and glucose and NLR and Homa-IR a correlation was determined, while in the group with high a1c there was no significant correlation. At the same time, NLR was higher ($p = 0.002$) in the group diagnosed with DM, and NLR was higher ($p = 0.001$) in the group with high HOMA-IR. NLR ratio was lower in the group using metformin than those who did not ($p < 0.001$).

Conclusion: There is a positive correlation between the NLR value showing chronic inflammatory process with fasting blood glucose in Type 2 DM and diabetes stage and metformin use have effects on the NLR value.

Key Words: Type 2 Diabetes Mellitus, Neutrophil/Lymphocyte ratio, insulin resistance, metformin, chronic inflammation

9.KAYNAKLAR

1. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. Lancet 2012;379:2279-2290.
2. Kaya A, Şahin İ, Yılmaz T ve ark. TURKDİAB Prediyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2017, 1.baskı, İstanbul, Türkiye Diyabet Vakfı'nın yayını: 10-38. Elit ofset ambalaj sanayi ve tic. A.Ş.
3. Cho NH, Whiting D, Forouhi N et al. IDF diabetes atlas.2015:1-140.
4. Bansal N. Prediabetes diagnosis and treatment: A review. World J Diabetes [Internet]. 2015 Mar 15 [cited 2016 Oct 27];6(2):296–303. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25789110>.
5. Melsom T, Schei J, Stefansson VTN et al. Prediabetes and risk of glomerular hyperfiltration and albuminuria in the general nondiabetic population: a prospective cohort study. Am J Kidney Dis.2016;67(6):841-850.
6. Knowler WC, Connor EB, Fowler SE et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med,2002.346(6):s. 393-403.
7. Chen X, Zhao Y, Zhou Z et al. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in Chongqing pre-diabetes patients. Eye (Lond), 2012. 26(6):s. 816-820.
8. Hoffman-Snyder C, Smith BE, Ross MA, Hernandez J BoschEP: Value of the oral glucose tolerance test in the evaluation of chronic idiopathic axonal polyneuropathy. Arch Neurol 2006;63: 1075-9.
9. Isak B, Oflazoglu B, Tanridag T, Yitmen I, Us O. Evaluation of peripheral and autonomic neuropathy among patients with newly diagnosed impaired glucose tolerance. Diabetes Metab Res Rev 2008;24: 563-9.
10. Grundy SM. Prediabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. J Am Coll Cardiol.2012;59(7):635-43.

11. Ford ES, Zhao G, Li C. Prediabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010, vol 55.1310-1317.
12. Tabak AG, Herder C, Rathman W, Brunner EJ, Kivimaki M. Prediabetes: a high-risk stat efor diabetes development. *Lancet*. 2012;379(9833):2279-90.
3. Barr EL, Zimmet PZ, Welborn TA et al. Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellites, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance; the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study. *Circulation*. 2007;116(2): 151-7.
14. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C ve ark. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 8. baskı, Ankara, 2016, s15-149: Miki Matbaacılık San. Ve Tic. Ltd. Şti.
15. World Health Organization, International Diabetes Federation. Diabetes Action Now. An initiative of the World Health Organization and the International Diabetes Federation. WHO, 2013.
16. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 6th edition, 2013. <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
17. Türkiye İstatistik Kurumu, 2013, Ulaşım adresi: <http://www.tuik.gov.tr>.
18. Satman I, Yılmaz T, Sengul A et al. Population-based study of Diyabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002;25: 1551-1556.
19. Satman I, Omer B, Tutuncu Y et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European Journal Of Epidemiology*. 2013; 28: 169-180.
20. Yenigün M. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 2001;51-61, 63-67, 69-81, 215-17.

21. Groop LC, Widen E, Ferrannini E. İnsulin resistance and insulin deficiency in zzzzpathogenesis of type 2 diabetes 1993;36:1326-31.
22. Özata M (2011). Diyabetes Mellitus. Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet (2. Baskı) (s531-684). İstanbul: . İstanbul Tıp Kitabevi Yayıncılık Tic. Ltd. Şti.
23. Bilous R, Donnelly R 2013). Bölüm 3. Diyabet El Kitabı (4. Basım). (N. Dinççağ, Çev). (s12-13). İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi Yayıncılık Tic. Ltd. Şti.
24. TÜRKDİAB Diyabet tanı ve tedavi rehberi 2017, 7.baskı, İstanbul, Türkiye Diyabet Vakfı'nın yayını, s84-85. Elit ofset ambalaj sanayi ve tic. A.Ş.
25. Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, et al. The global burden of diabetic foot disease. Lancet. 2005;366(9498):1719-24.
26. TÜRKDİAB Diyabet tanı ve tedavi rehberi 2017, 7.baskı, İstanbul, Türkiye Diyabet Vakfı'nın yayını, s88-91. Elit ofset ambalaj sanayi ve tic. A.Ş.
27. The Expert Committee on the diagnosis and classification of 16. diabetes mellitus: Report on the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 21(Suppl. 1): S5-S19, 1998.
28. Prevention of diabetes mellitus: Report of a WHO Study Group. World Health Organization, Geneva, 1994.
29. David G. Gardner, Dolores Shoback (N. Başçıl Tütüncü, Çev). 9. Baskı, Greenspan temel ve klinik endokrinoloji, s635.Güneş Tıp Kitabevi Yayıncılık Tic. Ltd. Şti 2013.
30. Richard I.G. Holt, Neil A. Hanley (N. Dinççağ, Çev). Temel Endokrinoloji ve Diyabet, s330-333. EMA Tıp Kitabevi Yayıncılık Tic. Ltd. Şti 2016.
31. Cosentino F, Luscher TF 1998 Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. J Cardiovasc Pharmacol 32[Suppl 3]: S54-S61.
32. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. Diabetes Care 2002; 25: S33-S49.

33. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and Cardiovascular Disease. The Framingham Study. JAMA 1979; 241: 2035–8.
34. Oto A. Diabet ve Koroner Arter Hastalığı: Gelişen Dünyanın Korkunç İkili. Türkiye Kardiovasküler Tıp Elektronik Dergisi [serial on the internet] 2007 Nov [cited 2007 Nov 27] (about 3 pages) Available from: <http://www.turkkardiyovaskulertipe-dergisi.com/?sayfa=sayilar&id=80> Last Access: 16th May 2011.
35. Bernstein RK. 2008 American Diabetes Association Clinical Guidelines Comments. Available from: <http://www.diabetesbook.com/cms/articles/9-diabetes-in-control/5576-richardk-bernsteinmd-face-facn-fccws-> Last access: 16th May 2011.
36. Shoelson, S. E., Lee, J. & Goldfine, A. B.
Inflammation and insulin resistance. J. Clin. Invest. 116, 1793–1801 (2006).
37. Donath, M. Y., Boni-Schnetzler, M., Ellingsgaard, H. & Ehses, J. A. Islet inflammation impairs the pancreatic β -cell in type 2 diabetes. Physiology 24, 325–331 (2009).
38. Bonner-Weir, S. Islet growth and development in the adult. J. Mol. Endocrinol. 24, 297–302 (2000).
39. Kahn, B. B. Type 2 diabetes: when insulin secretion fails to compensate for insulin resistance. Cell 92, 593–596 (1998).
40. Rhodes, C. J. Type 2 diabetes-a matter of β -cell life and death? Science 307, 380–384 (2005).
41. Robertson, R. P., Harmon, J., Tran, P. O. & Poitout, V. β -cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in type 2 diabetes. Diabetes 53, S119–S124 (2004).
42. Weir, G. C. & Bonner-Weir, S. Five stages of evolving β -cell dysfunction during progression to diabetes. Diabetes 53, S16–S21 (2004).

43. Prentki, M. & Nolan, C. J. Islet β cell failure in type 2 diabetes. *J. Clin. Invest.* 116, 1802–1812 (2006).
44. Hull, R. L., Westermark, G. T., Westermark, P. & Kahn, S. E. Islet amyloid: a critical entity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89, 3629–3643 (2004).
45. Harding, H. P. & Ron, D. Endoplasmic reticulum stress and the development of diabetes: a review. *Diabetes* 51, S455–S461 (2002).
46. Hotamisligil, G. S. & Erbay, Pickup, J. C., Mattock, M. B., Chusney, G. D. & Burt, D. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia* 40, 1286–1292 (1997).
47. Spranger, J. et al. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC)-potsdam study. *Diabetes* 52, 812–817 (2003).
48. Herder, C. et al. Inflammation and type 2 diabetes: results from KORA Augsburg. *Gesundheitswesen* 67, S115–S121 (2005).
49. Herder, C. et al. Elevated levels of the antiinflammatory interleukin-1 receptor antagonist precede the onset of type 2 diabetes: the Whitehall II study. *Diabetes Care* 32, 421–423 (2009)
50. Pradhan, A. D., Manson, J. E., Rifai, N., Buring, J. E. & Ridker, P. M. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 286, 327–334 (2001).
51. Carstensen, M. et al. Accelerated increase in serum interleukin-1 receptor antagonist starts 6 years before diagnosis of type 2 diabetes: Whitehall II prospective cohort study. *Diabetes* 59, 1222–1227 (2010).

52. Marculescu, R. et al. Interleukin-1 receptor antagonist genotype is associated with coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 51, 3582–3585 (2002).
53. Schreyer, S. A., Chua, S. C. Jr & LeBoeuf, R. C. Obesity and diabetes in TNF- α receptor- deficient mice. *J. Clin. Invest.* 102, 402–411 (1998).
54. Bernstein, L. E., Berry, J., Kim, S., Canavan, B. & Grinspoon, S. K. Effects of etanercept in patients with the metabolic syndrome. *Arch. Intern. Med.* 166, 902–908 (2006).
55. Dominguez, H. et al. Metabolic and vascular effects of tumor necrosis factor- α blockade with etanercept in obese patients with type 2 diabetes. *J. Vasc. Res.* 42, 517–525 (2005).
56. Lo, J. et al. Effects of TNF- α neutralization on adipocytokines and skeletal muscle adiposity in the metabolic syndrome. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 293, E102–E109 (2007).
57. Ofei, F., Hurel, S., Newkirk, J., Sopwith, M. & Taylor, R. Effects of an engineered human anti-TNF- α antibody (CDP571) on insulin sensitivity and glycemic control in patients with NIDDM. *Diabetes* 45, 881–885 (1996).
58. Paquot, N., Castillo, M. J., Lefebvre, P. J. & Scheen, A. J. No increased insulin sensitivity after a single intravenous administration of a recombinant human tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein in obese insulin-resistant patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85, 1316–1319 (2000).
59. Rosenvinge, A., Krogh-Madsen, R., Baslund, B. & Pedersen, B. K. Insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis: effect of anti-TNF α therapy. *Scand. J. Rheumatol.* 36, 91–96 (2007).
60. Kiortsis, D. N., Mavridis, A. K., Vasakos, S., Nikas, S. N. & Drosos, A. A. Effects of infliximab treatment on insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* 64, 765–766 (2005).

61. Stanley, T. L. et al. TNF- α antagonism with etanercept decreases glucose and increases the proportion of high molecular weight adiponectin in obese subjects with features of the metabolic syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 3 Nov 2010 (doi:10.1210/jc.2010-1170).
62. Yazdani-Biuki, B. et al. Relapse of diabetes after interruption of chronic administration of anti-tumor necrosis factor- α antibody infliximab: a case observation. *Diabetes Care* 29, 1712–1713 (2006).
63. Yazdani-Biuki, B. et al. Improvement of insulin sensitivity in insulin resistant subjects during prolonged treatment with the anti-TNF- α antibody infliximab. *Eur. J. Clin. Invest.* 34, 641–642 (2004).
64. Gries F.A, Cameron N.E, Low P.A., Ziegler D. Textbook of Diabetic Neuropathy. Thime Verlag. 2003; 7: 575-89.
65. Fischbach FT, Dunning MB III, eds. Manual of Laboratory and Diagnostic Tests, 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2009; 99-101.
66. DeFronzo RA, Ferrannini E: Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 14:173–194, 1991
67. Kirsten a. McAuley, Sheila M. Williams, Jim I. Mann, Robert J. Walker, Nick J. Lewis-Barned, Lara A. Temple, Ashley W. Duncan. Diagnosing Insulin Resistance in the General Population *Diabetes Care* 24:460–464, 2001
68. Alessandrini P, Me Rae J, Feman S, et al. Thromboxane biosynthesis and trombosit function in type I Diyabetes mellitus. *New England Journal of Medicine.* 1988, 319, 208–12.
69. Reardon W, Ross RJM, Sweeny MG. Diyabetes mellitus associated with a patogenic point mutation in mitochondrial DNA. *Lancet.* 1992; 340: 1376-9

70. Jilma B, Blann A, Pernerstorfer T, et al. Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia. No acute effects of aspirin. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159: 857-63.
71. Dionigi R, Dominioni L, Benevento A, et al. Effects of surgical trauma of laparoscopic vs. open cholecystectomy. *Hepatogastroenterology*. 1994; 41: 471-6.
72. O'Mahony JB, Palder SB, Wood JJ, et al. Depression of cellular immunity after multiple trauma in the absence of sepsis. *J Trauma*. 1984; 24: 869- 75.
73. Zahorec R. Reichlin T, Socrates T, Egli, Ratio of neutrophil to lymphocyte counts—Rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001; 102: 5-14
74. Gibson PH, Cuthbertson BH, Croal BL, et al. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary arterybypass grafting. *Am J Cardiol*. 2010; 105: 186-91.
75. DallaVestra M, Mussap M, Gallina P, Bruseghin M, Cernigoi A, Saller A, et al. Acute-phase markers of inflammation and glomerular structure in patients with type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16:78–82.
76. Lee GK, Lee LC, Chong E, Lee CH, Teo SG, Chia BL, et al. The long-term predictive value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in Type 2 diabetic patients presenting with acute myocardial infarction. *QJM*. 2012; 105:1075–82.
77. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J*. 1999; 138:419–20.

78. Fujita T, Hemmi S, Kajiware M, Yabuki M, Fuke Y, Satomura A, et al. Complement-mediated chronic inflammation is associated with diabetic microvascular complication. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013; 29:220–6.
79. Shoelson S, Lee J, Goldfine A. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest*. 2006; 116:1793–801.
80. Mansoori D, Jamaati H, Arami S, Zadsar M, Abbasian L, Reza A, et al. Comparison of lymphocyte number and their subsets in patients with diabetes mellitus type II, tuberculosis and concomitant TB and diabetes. *Tanaffos*. 2002; 1:45–50.
81. Von Vietinghoff S, Ley K. Homeostatic regulation of blood neutrophil counts. *J Immunol*. 2008; 181:5183–8.
82. Zazula AD, Précoma-Neto D, Gomes AM, Krukliś H, Barbieri GF, Forte RY, et al. An assessment of neutrophils/lymphocytes ratio in patients suspected of acute coronary syndrome. *Arq Bras Cardiol*. 2008; 90:31–6.
83. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *Journal Of The American College Of Cardiology*. 2005; 45:1638–43.
84. Haumer M, Amighi J, Exner M, Mlekusch W, Sabeti S, Schlager O, et al. Association of neutrophils and future cardiovascular events in patients with peripheral artery disease. *Journal Of Vascular Surgery*. 2005; 41:610–7.
85. Stewart GJ. Neutrophils and deep venous thrombosis. *Haemostasis*. 1993;1:127–40.
86. Arruda-Olson AM, Reeder GS, Bell MR, Weston SA, Roger VL. Neutrophilia predicts death and heart failure after myocardial infarction: A community-based study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2:656–62.

87. Rudiger A, Burckhardt OA, Harpes P, Muller SA, Follath F. The relative lymphocyte count on hospital admission is a risk factor for long-term mortality in patients with acute heart failure. *Am J Emerg Med*. 2006;2009(24):451–4.
88. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2008; 102:653–7.
89. Núñez J, Núñez E, Bodí V, Sanchis J, Miñana G, Mainar L, et al. Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2008; 101:747–52.
90. Ugur M, Gul M, Bozbay M, Cicek G, Uyarel H, Koroglu B, Uluganyan M, Aslan S, Tusun E, Surgit O, et al. The relationship between platelet to lymphocyte ratio and the clinical outcomes in ST elevation myocardial infarction underwent primary coronary intervention. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2014; in press
91. Demirtas S, Karahan O, Yazici S, Guclu O, Caliskan A, Yavuz C, Kucuker A, Mavitas B. The relationship between complete blood count parameters and Fontaine's Stages in patients with peripheral arterial disease. *Vascular* 2014; in press.
92. Kurtul A, Yarlioglu M, Murat SN, Ergun G, Duran M, Kasapkara HA, Demircelik MB, Cetin M, Ocek AH. Usefulness of the platelet-to-lymphocyte ratio in predicting angiographic reflow after primary percutaneous coronary intervention in patients with acute STsegment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2014;114: 342–347.
93. Turkmen K, Erdur FM, Ozcicek F, Ozcicek A, Akbas EM, Ozbicer A, Demirtas L, Turk S, Tonbul HZ. Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. *Hemodial Int* 2013;17: 391–396.

94. Sagit M, Kavugudurmaz M, Guler S, Somdas MA. Impact of mean platelet volume on the occurrence and severity of sudden sensorineural hearing loss. J Laryngol Otol 2013; 127: 972–976.
95. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği; diabetes mellitus ve Komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu ;2019 12.Baskı (Ağustos 2019 güncelleme)
96. Türk Diyabet Vakfı, Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi; 2019 9.Baskı (Nisan 2019)
97. Suppiah A, Malde D, Arab T ve ark. Akut pankreatitte nötrofil lenfosit oranının (NLR) prognostik değeri: optimal bir NLR'nin belirlenmesi. J Gastrointest Cerrahisi. 2013; 17: 675-81.
98. Aktimur R, Cetinkunar S, Yıldırım K, ve diğ. Akut mezenterik iskeminin teşhisi için tanı amaçlı bir biyobelirteç olarak nötrofil-lenfosit oranı. Eur J Travma Acil Cerrahi. 2016; 42: 363–8.
99. Kaya H, Ertaş F, İslamoğlu Y ve ark. Nötrofil ile lenfosit oranı arasındaki ilişki ve koroner arter hastalığının şiddeti. Clin Appl Thromb Hemost. 2014; 20: 50-4. 123: Cutaneous Manifestations in Patients with Chronic Kidney Disease on Maintenance Hemodialysis Praveen Kumar Kolla,1 Madhav Desai,1 Ram Mohan Pathapati,2 B. Mastan Valli,1 Suneetha Pentyala,3 G. Madhusudhan Reddy,4 and A. Vijaya Mohan Rao4
100. Uthamalingam S, Patvardhan EA, Subramanian S. ve diğ. Akut dekompanse kalp yetmezliğinde uzun süreli sonuçların tahmininde nötrofil lenfosit oranının kullanılması. Am J Cardiol. 2011;107: 433-8.
101. Lou M, Luo P, Tang R, ve diğ. Yeni teşhis edilen tip 2 diabetes mellitus hastalarında nötrofil lenfosit oranı ve insülin direnci arasındaki ilişki. BMC Endocr Disord. 2015; 15: 9.
102. Cho H, Hur HW, Kim SW ve diğ. Epitelyal over kanserinde ön-tedavi nötrofil lenfosit oranını artırır ve tedaviden sonra sağkalımı öngörür. Kanser İmmünol Bağışıklık Yok. 2009; 58: 15–23.
103. Yamanaka T, Matsumoto S, Teramukai S, ve diğ. Nötrofillerin lenfositlere oranı, ilerlemiş mide kanserinde hasta prognozu ile ilişkilidir. Onkoloji. 2007; 73: 215-20.

104. Andersson C, van Gaal L, Caterson ID, et al. Relationship between hemoglobin A1c levels and risk of cardiovascular adverse outcomes and allcause mortality in overweight and obese cardiovascular high-risk women and men with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2012; 55: 2348–2355.
105. Ferná' ndez-Real JM and Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev* 2003; 24: 278–301.
106. Yousefzadeh P and Wang X. The effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on cardiovascular disease risks in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Res* 2013; 2013: 459–821.
107. Stulc T, Ceska R, Marinov I, et al. The effect of simvastatin and fenofibrate on the expression of leukocyte adhesion molecules and lipopolysaccharide receptor CD14 in type 2 diabetes mellitus. *Neuro Endocrinol Lett* 2012; 33(suppl 2): 73–77.
108. Tsai JC, Sheu SH, Chiu HC, et al. Association of peripheral total and differential leukocyte counts with metabolic syndrome and risk of ischemic cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23: 111–118.
109. Eckel RH, Wassef M, Chait A, et al. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: Writing Group II: pathogenesis of atherosclerosis in diabetes. *Circulation* 2002; 105: e138–e143.
110. Saito Y, Takahashi I, Iwane K, et al. The influence of blood glucose on neutrophil function in individuals without diabetes. *Luminescence* 2013; 28: 569–573.
111. Danaei G, Lawes CM, Vander Hoorn S, et al. Global and regional mortality from ischaemic heart disease and stroke attributable to higher-than-optimum blood glucose concentration: comparative risk assessment. *Lancet* 2006; 368: 1651–1659.

112. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, et al. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2006; 97: 993–996.
113. Ohshita K, Yamane K, Hanafusa M, et al. Elevated white blood cell count in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2004; 27: 491–496.
114. de Rooij SR, Nijpels G, Nilsson PM, et al. Low-grade chronic inflammation in the relationship between insulin sensitivity and cardiovascular disease (RISC) population: associations with insulin resistance and cardiometabolic risk profile. *Diabetes Care* 2009; 32: 1295–1301.
115. Tong PC, Lee KF, So WY, et al. White blood cell count is associated with macroand microvascular complications in Chinese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 216–222.
116. Sen N, Afsar B, Ozcan F, et al. The neutrophil to lymphocyte ratio was associated with impaired myocardial perfusion and long term adverse outcome in patients with STElevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Atherosclerosis* 2013; 228: 203–210.
117. Khodabandehlou T, Zhao H, Vimeux M, et al. Haemorheological consequences of hyperglycaemic spike in healthy volunteers and insulin-dependent diabetics. *Clin Hemorheol Microcirc* 1998; 19: 105–114.
118. Suzuki T, Futami-Suda S, Igari Y, et al. Low-molecular-weight lipoprotein (a) and low relative lymphocyte concentration are significant and independent risk factors for coronary heart disease in patients with type 2 diabetes mellitus: Lp(a) phenotype, lymphocyte, and coronary heart disease. *Lipids Health Dis* 2013; 12: 31.

119. Chang FY and Shaio MF. Decreased cell-mediated immunity in patients with noninsulin- dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28: 137–146
120. Vozarova B, Weyer C, Lindsay RS, et al. High white blood cell count is associated with a worsening of insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 455–461.
121. Buyukkaya E, Karakas MF, Karakas E, et al. Correlation of neutrophil to lymphocyte ratio with the presence and severity of metabolic syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost* 2014; 20: 159–163.
122. Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, et al. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med* 2012; 5: 2.
123. Azab B, Zaher M, Weiserbs KF, et al. Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2010; 106: 470–476.
124. Papa A, Emdin M, Passino C, et al. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease. *Clin Chim Acta* 2008; 395: 27–31.
125. Xu Y, Zhao Z, Li X, et al. Relationships between C-reactive protein, white blood cell count, and insulin resistance in a Chinese population. *Endocrine* 2011; 39: 175–181
126. C, oban E and Sarı R. The Levels of Serum High Sensitivity C-reactive Protein in Subjects with Impaired Fasting Glucose. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism* 2003; 4: 165–168.