



T.C.S.B
İZMİR İLİ KHB GÜNEY SEKRETERLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İZMİR BOZYAKA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
EĞİTİM SORUMLUSU: DOÇ.DR. ARIF YÜKSEL

**TİP 2 DİABETİK HASTALARDA C1qTNF5
(complement C1qTNF protein 5) DÜZEYİ VE
METABOLİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ**

(UZMANLIK TEZİ)

TEZ DANIŞMANI : DOÇ.DR. ARIF YÜKSEL

DR. İFFET MERVE UÇAR

İZMİR 2017

T.C.S.B

İZMİR İLİ KHB GÜNEY SEKRETERLİĞİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İZMİR BOZYAKA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

EĞİTİM SORUMLUSU: DOÇ.DR. ARİF YÜKSEL

**TİP 2 DİABETİK HASTALARDA C1qTNF5
(complement C1qTNF protein 5) DÜZEYİ VE
METABOLİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ**

(UZMANLIK TEZİ)

TEZ DANIŞMANI : DOÇ.DR. ARİF YÜKSEL

DR. İFFET MERVE UÇAR

İZMİR 2017

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimi sürecimde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım Doç.Dr.Arif YÜKSEL'e ve Doç.Dr.Oktay BİLGİR'e;
Dahiliye içi rotasyonlarda birlikte çalışma şansı bulduğum, bilgi ve birikimlerinden yararlandığım, tez sürecinde desteklerini eksik etmeyen Doç. Dr. Erhan TATAR'a, mesleki tecrübe ve bilgilerinden her zaman yararlanma olanağı bulduğum ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum çok değerli uzmanım Dr.Mehmet ÇALAN'a,
Tez hazırlama sürecinde beraber çalıştığım arkadaşlarım Dr.Övgü Asma,Dr.Yosun Şan,Dr.Alev Mahşer 'e,
Asistanlık sürecime başladığım günden bu yana birlikte çalıştığım dahiliye asistanları ve değerli uzmanlarıma,
Sevgisini ve şevkatini her anlamda hissettiğim,hayatıma yeni bakış açıları katmamı sağlayan, birlikte olmaktan mutluluk duyduğum çok sevdiğim Uzm.Dr.Pınar Yeniay'a,
Bana hayatı sevmeyi,gülümsemeyi öğreten, desteklerini her zaman yanımda hissettiğim, varlıkları ile her gün ne kadar şanslı olduğumu hissettiren anneme, babama ve canım kardeşime sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İ.Merve UÇAR

2017

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLolar.....	iv
ŞEKİLLER.....	v
KISALTMALAR VE SEMBOLLER.....	vi
ÖZET.....	1
ABSTRACT.....	3
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	4
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1 Diabetes Mellitus (DM).....	5
2.1.1 Tanım.....	5
2.1.2 Epidemiyoloji.....	5
2.1.3 Tanı ve Sınıflama.....	5
2.1.4 Etiyoloji ve Fizyopatoloji.....	9
2.1.4.1 Tip 1 Diabetes Mellitus.....	9
2.1.4.2 Tip 2 Diyabetes Mellitus.....	10
2.1.4.3 Gestasyonel Diabetes Mellitus.....	11
2.1.4.4 Diğer Spesifik Tipler.....	11
2.1.5 Tarama endikasyonları ve tanı testleri.....	12
2.1.5.1 Tip 1 diyabet taraması.....	12
2.1.5.2 Tip 2 diyabet taraması.....	12
2.1.6 Diyabet Tedavisi.....	14
2.1.6.1.Diyabetli Hastalarda Glisemik Kontrol Hedefleri.....	15
2.1.6.2 Gebelik Planlayan Diyabetli Kadınlarda.....	16
2.1.6.3 Farmakolojik Tedavisi.....	16
2.1.7 Diyabet Komplikasyonları.....	17
2.1.7.1 Akut Komplikasyonlar.....	17
2.1.7.2 Kronik Komplikasyonlar.....	18
2.1.8 Diyabetin Ateroskleroz İlişkisi ve Karotis İntima Media Kalınlığı (KİMK).....	22
2.1.9 DM önleme.....	23
2.1.9.1 Tip 1 DM Önleme.....	23
2.1.9.2 Tip 2 DM Önleme.....	23
2.1.10 Adipoz doku,inflamasyon,insülin direnci ve tip 2 DM ile ilişkisi.....	24
2.2.Adipokinler.....	26
2.3.CTRP5 (C1q/TNF-related protein 5).....	28
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	30
3.1 Çalışmanın Tasarımı.....	30
3.2 Hastaların Değerlendirilmesi.....	31
3.3 Laboratuvar Çalışmaları.....	32
3.4 İstatiksel Yöntem.....	33
4. BULGULAR.....	34
4.1 Korelasyon analizi.....	39
4.2 Regresyon analizi.....	40
5. TARTIŞMA.....	41
6. KAYNAKLAR.....	44

TABLÖLAR

Tablo 1. Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri

Tablo 2. Diabetes Mellitus'un etiyolojik sınıflandırılması

Tablo 3. Diabetes Mellitus'un etiyolojik sınıflandırılması, spesifik diyabet tipleri

Tablo 4. Glisemik kontrol hedefleri

Tablo 5. Demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Tablo 6 . CTRP5 düzeyi ile metabolik değişkenler arasındaki korelasyon analizi

Tablo 7. CTRP5 ile HOMA-IR arasındaki ilişkinin multiple-linear regresyon analizi ile gösterilmesi

ŞEKİLLER

Şekil 1. Erişkinlerde Tip 2 diyabet taraması ve tanılama

Şekil 2. Tip 2 DM Tedavi Algoritması

Şekil 3. Adiposit, adipokinler ve insülin direnci

Şekil 4. CTRP5 (C1QTNF-related protein 5) insan dokularında salgılanma profili

Şekil 5. Yeni tanı tip 2 DM olan hastalar ile kontrol grubundaki normoglisemik bireylerin CTRP5 düzeyinin bağımsız değişkenlerde t testi kullanılarak karşılaştırılması

Şekil 6. Yeni tanı tip 2 DM olan hastalar ile kontrol grubundaki normoglisemik bireylerin HOMA-IR bağımsız değişkenlerde t testi kullanılarak karşılaştırılması

Şekil 7. Yeni tanı tip 2 DM olan hastalar ile kontrol grubundaki normoglisemik bireylerin karotis intima media kalınlıklarının bağımsız değişkenlerde t testi kullanılarak karşılaştırılması

KISALTMALAR VE SEMBOLLER

1. st PG: 1. saat plazma glukoðu

2. st PG: 2. saat plazma glukoðu

A1C: Glikozillenmiş hemoglobini A1c (HbA1c)

ACE-İ: Anjiyotensini dönüştürücü enzim inhibitörü

ADA: Amerikan Diyabet Birliği (American Diabetes Association)

AGE :Glikolizasyon son ürünleri (advanced glikolizasyon end products)

AGİ: Alfa glukozidaz inhibitörü

AMP:Adenozin mono fosfat

AMPK:Adenozin mono fosfat kinaz

APG: Açlık plazma glukoðu

ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri

ATP: Adenozin trifosfat

BKİ: Beden kitle indeksi

CPK: Kreatinin fosfokinaz

CRP: C reaktif protein

CTRP5: C1QTNF-related protein 5

DKA: Diyabetik ketoasidoz

DKB: Diyastolik kan basıncı

DM :Diabetes Mellitus

DPP4-İ: Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri

DPS: Yaşam tarzı değişikliği ile tip 2 diyabeti nleme alışması (Diabetes Prevention Study)

EASD: Avrupa Diyabet alışma Birliği

GAD :Glutamik asit dekarboksilaz

GDM: Gestasyonel diabetes mellitus

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

GLN: Glinid

GLP-1A: Glukagona benzer peptid-1 reseptör agonistleri (glucagon-like peptide-1 receptor agonists)

GLUT4: Glukoz taşıyıcı tip 4(Glucose transporter type 4)

HDL-kolesterol: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol

HFD:Yüksek yağlı diyet(high fat diet)
HHD: Hiperozmolar hiperglisemik durum
HL: Hiperlipidemi
HOMA-IR: Homeostasis Model Assesment-Insulin Resistance
IA2: Adacık antijeni 2(ıslet antigen)
ICA: Adacık hücresi sitoplazmik antikor (islet cell antibody)
IDDM: İnsüline Bağımlı Diyabet (Insulin Dependent Diabetes Mellitus)
IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation)
IFG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose)
IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (Insulin like growth factor-1)
IGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance)
KAH: Koroner arter hastalığı
KB: Kan basıncı
KBH: Kronik böbrek hastalığı
KİM :Karotis İntima Media
KİMK :Karotis İntima Media Kalınlığı
KKY: Konjestif kalp yetersizliği
KVH: Kardiyovasküler hastalık
LA: Laktik asidoz
LADA: Latent otoimmün diyabet (Latent autoimmune diabetes of adult)
LDL-kolesterol: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol
LXR : Karaciğer X reseptörü (Liver X reseptörü)
MODY: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları (maturity onset diabetes of the young)
MET: Metformin
NAFLD: Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı (Non Alcoholic Fatty Liver Disease)
OAD: Oral antidiyabetik
OGTT: Oral glukoz tolerans testi
PAİ-1: Plazminojen aktivatör inhibitörü-1
PİO: Pioglitazon
PKC: Protein Kinaz C

RAS: Renin-anjiyotensin sistemi

SGLT-2İ: Sodyum-glukoz taşıyıcı 2 inhibitörleri(Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors)

SKB: Sistolik kan basıncı

SU: Sulfonilüreler

SYA: Serbest yağ asidi

TEMD: Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği

Tip 1 DM: Tip 1 diabetes mellitus

Tip 2 DM: Tip 2 diabetes mellitus

TURDEP: Türkiye diyabet epidemiyoloji projesi

UKPDS:İngiltere Prospektif Diyabet Çalışması (United Kingdom Prospective Diabetes Study)

VLDL :Çok düşük yoğunluklu lipoprotein(Very low density lipoproteins)

WHO: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

WT:Wild tip

ZnT8: Zinc Transporter 8

ÖZET

TİP 2 DİABETİK HASTALARDA C1qTNF5(complement C1qTNF protein 5) DÜZEYİ VE METABOLİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ

(UZMANLIK TEZİ)

TEZ DANIŞMANI : DOÇ.DR. ARİF YÜKSEL

DR. İFFET MERVE UÇAR

Giriş - Amaç : Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır. Artan yağ dokusu diyabetik hastalarda önemli bir sorundur. Yağ dokusundan salgılanan sitokinlerin fizyopatolojide rol oynadığı bilinmektedir. Bu sitokinlerin diyabetik hastalarda kan şekeri regülasyonu üzerine etkisi vardır. Yeni tanımlanan bir adipokin olan CTRP5'in glukoz ve lipid metabolizması ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Bizde araştırmamızda CTRP5 molekülünü ve metabolik parametrelerle ilişkisini inceledik.

Gereç - Yöntem : 2017 yılı Mart-Nisan-Mayıs aylarında hastanemiz İç Hastalıkları ve Endokrinoloji polikliniğine başvuran hastalardan araştırma protokolüne uygun olanlar çalışmaya dahil edildi.

Bulgular : Çalışmaya 40 adet yeni tanı almış tip 2 diyabetik hasta ile 40 adet kontrol grubu hastası kabul edildi. Diyabet grubu olguların 16'sı erkek, 24'ü kadınsa kontrol grubundaki hastaların 14'ü erkek, 26'sı kadın cinsiyetindedir. Yeni tanı diyabetik hastalar ile kontrol grubundaki bireylerin arasında yaş, cinsiyet ve BMI açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Serum CTRP5 düzeyi ise yeni tanı diyabetik hastalarda kontrol grubundaki bireylere göre (Tip 2 DM =94.55 ± 28.70 ng/ml, Kontrol=76.02 ± 27.22 ng/ml ,p=0.004*) istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.

Açlık kan şekeri (Tip2 DM=154.52 ± 78.63 mg/dl, Kontrol= 91.70 ± 9.08mg/dl, p=<0.001*),serum insülin düzeyi (Tip2 DM=9.17 ± 4.48 µIU/ml, Kontrol=6.92 ± 3.26 µIU/ml, p=<0.001*) HOMA-IR (Tip2 DM=4.07 ± 2.10, Kontrol=1.57 ± 0.72, p=<0.001*), KİM kalınlığı (Tip2 DM=0.73 ± 0.20 mm, Kontrol= 0.64 ± 0.19 mm , p=0.045*), hs-CRP (Tip2 DM=5.59 ± 3.52 mg/l, Kontrol=3.60± 2.60 mg/l, p=0.007*) yeni tanı diyabetik hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.

Tartışma :Yaptığımız çalışmada CTRP5 düzeyi yeni tanı diyabetik hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek saptandı.Ayrıca karotis intima media kalınlığı, hs-CRP ve BMI gibi kardio-metabolik parametreler ile CTRP5 arasında pozitif korelasyon saptadık. Bu veriler bize CTRP5'in diyabetin ve kardio-metabolik komplikasyonlarında gelişiminde etkili olma potansiyelinin olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler :Tip 2 Diabetes Mellitus, CTRP5,Karotis İntima Media Kalınlığı,BMI, hsCRP , HOMA-IR

ABSTRACT

In Type 2 Diabetic Patients Serum CTRP5 Levels and Relationship Between Metabolic Parameters

Introduction: Diabetes mellitus is a chronic low grade inflammatory disease which requires continuous medical care caused by lack of insulin or defects on insulin effect and organism can not benefit enough from carbohydrate, fat and protein. Increased fat tissue is a major problem in diabetic patients. Cytokines secreted from adipose tissue are known to play a role in phytopathology. These cytokines has effect on blood sugar regulation in diabetic patients. CTRP5, a newly identified adipokine, has been shown to be associated with glucose and lipid metabolism. We examine CTRP5 molecule and its relationship with metabolic parameters.

Material -Method : Patients who were admitted to the internal medicine and endocrinology clinics of our hospital in March-April-May 2017 were included according to the study protocol.

Results : 40 newly diagnosed type 2 diabetic patients and a control group of 40 patients were included to the study. 16 patients in the diabetic patients group were male and 24 were female. 14 patients in the control group were male and 26 were of female gender. There were no statistically significant difference between the control group and the diabetic patients group in terms of age, sex, and BMI. Serum CTRP5 levels (Type2 DM=94.55 ± 28.70 ng/ml, Control=76.02 ± 27.22 ng/ml ,p=0.004*) were statistically low in the group of newly diagnosed diabetic patients.

Discussion: Levels of CTRP5 in new diagnosed diabetic patients was detected high statistically and significantly in work we do. We also found a positive correlation between CTRP5 and cardio-metabolic parameters such as carotid intima media thickness, hs-CRP, HOMA-IR and BMI. This data suggests that CTRP5 has the potential to be effective in the development of diabetes and cardio-metabolic complications.

Key words: Type2 Diabetes Mellitus, CTRP5, Carotis Intima Media Thickness, hsCRP, BMI, HOMA-IR

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır (1). 2010 yılında ülkemiz erişkin nüfusunda yapılan TURDEP-2 (Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans) çalışmasında diyabet prevalansı % 13.7 ve pre-diyabet prevalansı % 13.9 olarak bulunmuştur (2). 130 ülkeyi temsil eden başka bir çalışmada 2013 yılında 382 milyon diyabetli saptanmıştır (3). 2040 yılında bu sayının 642 milyon olması beklenmektedir (4).

Amerika Birleşik Devletlerinde diyabet son dönem böbrek yetmezliği, travmatik olmayan alt ekstremitte amputasyonları ve yetişkinlerdeki körlüğün önde gelen nedenidir. Diyabetin dünya çapında artan insidansı ile birlikte morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biri olması beklenmektedir (5). Tip 2 DM diyabetin en sık görülen formudur (4). İnsülinin periferik hedef dokulardaki (özellikle karaciğer ve kas) etki yeteneğinde azalma insülin direncinin nedenidir ve tip 2 DM nin belirgin bir özelliğidir. Tip 2 DM de insülin sekresyonu, başlangıçta normal olan glukoz toleransını devam ettirmek için insülin direncine cevap olarak artar. Başlangıçta insülin sekresyon kusuru hafiftir. İnsülin sekresyon kusuru nihai olarak ciddi insülin yetersizliğine ilerler. İnsülin direnci sonucunda karaciğerde lipid depolanması artar ve steatoz non alkolik yağlı karaciğer hastalığına ve anormal karaciğer fonksiyon testlerine neden olabilir (6). Diyabetlide ateroskleroz daha erken yaşlarda ortaya çıkar, multisegmenter tutulumlu ve daha yaygındır (1). Diyabetli bir hastada, nondiyabetik bir popülasyonla karşılaştırıldığında kolesterolün herhangi bir değerinde daha yüksek makrovasküler hastalık riski bulunmaktadır. Diyabetli hastalarda insülin bağımlı enzimlerden lipoprotein lipaz gibi enzimlerin, değişmiş aktivitelerinden dolayı bazı lipidlerin klirensinde gecikme olabilir. Bu da bazı lipoproteinlerin değişmiş hepatik sentezi ile kombine edilince daha aterojenik bir profil yaratmaktadır (7). Kompleman-C1q TNF'ye bağlı protein 5 (CTRP5), lipid ve glikoz metabolizmasının düzenlenmesinde rol alan yeni bir adipokindir (8). CTRP5' in rolü tam olarak aydınlatılamamıştır. Fareler ile yapılan çalışmada CTRP5 eksikliğinde hepatik steatozda azalma ve insülin etkisinde iyileşme görülmüş olup CTRP5 glikoz metabolizmasının ve insülin duyarlılığının negatif bir düzenleyicisi

olarak değerlendirilmiştir (9). Bu veriler altında CTRP5 diyabet tedavisinde kullanıma potansiyeli olan bir moleküldür. Bizde araştırmamızda yeni tanı ve ilaç naif diyabetik hastalarda serum CTRP5 düzeyini incelemeyi planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Diabetes Mellitus (DM)

2.1.1 Tanım

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır (1).

2.1.2 Epidemiyoloji

130 ülkeyi temsil eden bir çalışmada 2013 yılında 382 milyon diyabetli saptanmıştır (3). 2040 yılında bu sayının 642 milyon olması beklenmektedir (4). 2010 yılında ülkemiz erişkin nüfusunda yapılan TURDEP-2 (Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans) çalışmasında diyabet prevalansı % 13.7 ve pre-diyabet prevalansı % 13.9 olarak bulunmuştur. TURDEP-II çalışmasına göre 40-44 yaş grubundan itibaren nüfusun en az %10'u diyabetlidir. Buna dayanarak Türkiye'de TURDEP-I' e göre TURDEP-II'de diyabetin yaklaşık olarak 5 yaş daha erken başladığı düşünülebilir (2). IDF verilerine göre 2014 yılında yetişkinlerde tüm sağlık harcamalarının %11 ini diyabete bağlı sağlık harcamaları oluşturmaktadır (10). Amerika Birleşik Devletlerinde diyabet son dönem böbrek yetmezliği, travmatik olmayan alt ekstremitte amputasyonları ve yetişkinlerde körlüğün önde gelen nedenidir (5). Amerika Birleşik Devletleri'nde ölüm nedenleri arasında DM 7. sırada yer almaktadır (11). Tüm tedavilere rağmen, diyabetin uzun vadeli komplikasyonları hala önemli morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır (12).

2.1.3 Tanı ve Sınıflama

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının tanı ve sınıflamasında önemli değişiklikler yapılmıştır. Önce 1997 yılında Amerikan Diyabet Derneği (ADA) yeni tanı ve sınıflama kriterlerini yayımlamış ve hemen ardından 1999 da Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu kriterleri küçük revizyonlarla kabul etmiştir (1). 1997 ve 2003 te uzman komitesince yapılan DM un teşhis ve sınıflandırmasında

yapılan değerlendirmede kan şekeri yüksekliği olan ama diyabet kriterlerini karşılamayan bir grup için prediyabet terimi kullanılmıştır (13). Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için 2003 ve 2010 yılı revizyonlarını da kapsayan yeni tanı kriterleri Tablo 1 ‘de görülmektedir (1).

Tablo 1.Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri (1).

	Aşıkar DM	İzole BAG**	İzole BGT	BAG+BGT	DM Riski Yüksek
APG (>8 sa açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C***	≥%6.5	-	-	-	%5.7-6.4(39-46mmol/mol)

(*) Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile ‘mg/dl’ olarak ölçülür. ‘Aşıkar DM’ tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken ‘İzole IFG’, ‘İzole IGT’ ve ‘IFG + IGT’ için her iki kriterin bulunması şarttır.

(**)2006 yılı WHO/IDF Raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve IFG 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir.

(***)Standardize metotlarla ölçülmelidir.

Buna göre diyabet tanısı dört yöntemden birisi ile konulabilir (1). Oral glukoz tolerans testi (OGTT) araştırmada yeri tutulamaz bir yöntem olsa bile diyabetin teşhisinde rutin kullanımda önerilmez. Hastalar için kullanışlı değildir. Çoğu durumda tanı açlık plazma glukozu veya hiperglisemik semptomlar varlığında rastgele saptanmış plazma glukoz düzeyi ile yapılabilir (10). Diğer taraftan, APG’ nin daha kolay uygulanabilmesi ve ucuz olması klinik pratikte kullanımını artırmaktadır.Başlangıcının aşıkar olması nedeniyle tip 1 DM tanısında çoğu kez OGTT yapılması gerekmez.

Tablo 2 de bulunan diyabet sınıflamasında dört klinik tip yer almaktadır. Bunlardan üçü (tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ve GDM) primer diyabet çeşitleridir. Diğerleri (spesifik diyabet tipleri) ise sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir (1).

Tablo 2 : Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflandırması

I. Tip 1 DM: Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β -hücre yıkımı vardır A. İmmun aracılıklı B. İdiyopatik
II. Tip 2 DM: İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir
III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) Gebelik sırasında ortaya çıkar ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri

Tablo 3. Diabetes Mellitus'un etiyolojik sınıflandırılması, spesifik diyabet tipleri

<p>A.β hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)</p> <ul style="list-style-type: none">• 20. Kromozom , HNF-4a (MODY1)• 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)• 12. Kromozom, HNF-1a (MODY3)• 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)• 17. Kromozom, HNF-1b (MODY5)• 2.Kromozom, NeuroD1 (MODY6)• Kromozom, KLF11 (MODY7)• 9. Kromozom, CEL (MODY8)• 7. Kromozom, PAX4 (MODY9)• 11. Kromozom, INS (MODY10)• 8. Kromozom, BLK (MODY11)• Mitokondriyal DNA• 11. Kromozom, Neonatal DM (Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu)• Diğerleri <p>B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler</p> <ul style="list-style-type: none">• Leprechaunism• Lipoatrofik diyabet• Rabson-Mendenhall sendromu• Tip A insülin direnci• Diğerleri <p>C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları</p> <ul style="list-style-type: none">• Fibrokalkülöz pankreatopati• Hemokromatoz• Kistik fibroz• Neoplazi• Pankreatit• Travma/pankreatektomi• Diğerleri <p>D. Endokrinopatiler</p> <ul style="list-style-type: none">• Akromegali• Aldosteronoma• Cushing sendromu• Feokromositoma• Glukagonoma• Hipertiroidi• Somatostatinoma	<p>E. İlaç veya kimyasal ajanlar</p> <ul style="list-style-type: none">• Atipik anti-psikotikler• Anti-viral ilaçlar• b-adrenerjik agonistler• Diazoksid• Fenitoin• Glukokortikoidler• a -İnterferon• Nikotik asit• Pentamidin• Proteaz inhibitörleri• Tiyazid grubu diüretikler• Tiroid hormonu• Vacor• Diğerleri (post transplant diyabet) <p>F. İmmun aracılıklı nadir diyabet formları</p> <ul style="list-style-type: none">• Anti--insülin reseptör antikorları• “Stiff-man” sendromu• Diğerleri <p>G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar</p> <ul style="list-style-type: none">• Alström sendromu• Down sendromu• Friedreich tipi ataksi• Huntington korea• Klinefelter sendromu• Laurence-Moon-Biedl sendromu• Miyotonik distrofi• Porfiria• Prader-Willi sendromu• Turner sendromu• Wolfram (DIDMOAD) sendromu• Diğerleri <p>H. İnfeksiyonlar</p> <ul style="list-style-type: none">• Konjenital rubella• Sitomegalovirus• Koksaki B• Diğerleri (adenovirus, kabakulak)
---	--

2.1.4 Etiyoloji ve Fizyopatoloji

2.1.4.1 Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 diyabet herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir ama çoğu genellikle çocukluk döneminde görülür, özellikle ergenlik çağında ortaya çıkması beklenir (14). Mutlak insülin eksikliği vardır, hastaların %90'ında otoimmün (Tip 1A), %10 kadarında nonotoimmün (Tip 1B) beta hücre yıkımı söz konusudur (1). Tip 1A otoimmün bir hastalıktır.HLA(DR3/DR4) ile güçlü birliktelik göstermektedir (15). Genetik yatkınlığı (riskli doku grupları) bulunan kişilerde çevresel tetikleyici faktörlerin (virüsler,toksinler,emosyonel stres) etkisiyle otoimmünite tetiklenir ve ilerleyici beta hücre hasarı başlar. Beta hücre rezervi %80-90 azaldığı zaman klinik diyabet semptomları ortaya çıkar (1). Adacık otoantikörleri tip 1A gelişiminden önce ve insülin tedavisinden önce yeni başlayan hastalarda saptanabilir (16). Otoantikörlerin bazılarında (GAD65, insülin, ICA / IA2 ve ZnT8) pozitiflik oranı yüksektir (17). Bununla birlikte, otoantikörlerin 1A tipi diyabetin immünopatojenezinde patojenik bir rol oynadığına dair bir kanıt bulunmamaktadır. Bir çalışmada transplasental GAD65 otoantikörleri olan bebeklerde adacık otoimmünitesinin daha az geliştiği bulunmuştur (18). Tip 1B diyabet otoimmünite dışındaki bazı nedenlere bağlı mutlak insülin eksikliği sonucu gelişir. Kanda adacık otoantikörleri bulunmaz. Tip 1 DM genellikle 30 yaşından önce başlar. Okul öncesi (6 yaş civarı), puberte (13 yaş civarı) ve geç adolesan dönem (20 yaş civarı) olmak üzere üç pik görülür. Ancak son 20 yıldır daha ileri yaşlarda ortaya çıkabilen 'latent otoimmün diyabet' (LADA :latent autoimmune diabetes of adult) formunun, çocukluk çağı(<15 yaş altı) tip 1 diyabete yakın oranda görüldüğü bildirilmektedir (1). Tipik olarak, poliüri, polidipsi, kilo kaybı ve yorgunluk ile ortaya çıkan semptomatik hiperglisemi, sağlıklı bir çocuk veya genç yetişkinde aniden ortaya çıkar (14). Diyabetik ketoasidoza (DKA) yatkındırlar. Son yıllarda fenotip açısından insülin direnci hakim 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 (1).

2.1.4.2 Tip 2 Diyabetes Mellitus

Tip 2 DM diyabetin en yaygın görülen formudur. Gelişmiş ülkelerde hastalığa yakalanan yetişkinlerin %91 inde tip 2 DM mevcuttur (4). Tip 2 DM fizyopatolojisinde temel sorun insülin direnci ve insülin sekresyonunda azalmadır (1). İnsülin direncinin ve β -hücre disfonksiyonunun tip 2 diyabet ve yüksek riskli durumların patogenezindeki önemi bilinmesine rağmen hastalık süreci heterojen olup diğer patojenik faktörleri de içermektedir (19). İnsülin direnci geliştiğinde, 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 azalmıştır (1).

İnsülin duyarlılığı yaş, etnik köken, ağırlık, vücut yağı (özellikle karın), fiziksel aktivite ve ilaçlar dahil birçok faktörden etkilenir (10,20).

Birçok dokuda insülin direncine bağlı olarak insülin için metabolik bir talep artışı olur. Bu olay genellikle hiperglisemi gelişiminden önce gelir. Bu nedenle pankreatik beta hücrelerinin insülin hipersekresyonu ile insülin direncini telafi ettiği normal veya normale yakın glisemi dönemi vardır. Bu noktada beta hücrelerindeki kompanzasyon dönemini beta hücre yetmezliği dönemi izler. Sonuçta pankreastan yeterli insülin salgılanamaz ve diyabet oluşur (21).

Tip 2 DM genellikle 30 yaş sonrası ortaya çıkar. Ancak obezite artışının sonucu olarak özellikle son 10-15 yılda çocukluk veya adolesan çağında ortaya çıkan tip 2 diyabet vakaları artmaya başlamıştır (1). Tip 2 diyabet vakalarının %60-90 ı obezite ile ilişkili görülmektedir (22).

Tip 2 DM de güçlü bir genetik yatkınlık söz konusudur. Ailesel genetik yatkınlık arttıkça, sonraki nesillerde diyabet riski artar ve hastalık daha erken yaşlarda görülmeye başlar. Başlangıçta DKA'a yatkın değildir. Ancak uzun süreli hiperglisemik seyirde veya beta hücre rezervinin azaldığı ileri dönemlerde DKA görülebilir. 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 infeksiyonları veya yara

iyileşmesinde gecikme nedeniyle başvurabilirler (1).

Diabetes Mellitus kardiyovasküler hastalık açısından bağımsız bir risk faktörüdür. Birçok çalışmada diyabetin koroner kalp hastalığı riskinde artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir (21,23). Diyabetli hastalarda ateroskleroz daha erken yaşlarda ortaya çıkar, multisegmenter tutulumlu ve daha yaygındır. KVH diyabetli hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenidir (1). Sistemik insülin direncinin, hiperlipidemi ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalık için risk faktörü olduğu düşünülürse ateroskleroz patogeneğinde hiperglisemi ve sistemik insülin direnci için olan rolü ayırmak güçtür (21). Özellikle adipoz hücreler gibi çevresel dokularda uygun insülin sinyalinin olmaması sürekli olarak bir proaterojenik fenotip üreten anormal lipid metabolizmasına neden olmaktadır (24). Obezite ile ilişkili insülin direncinin patogeneğinde adipositler ve yağ dokusu önemli rol oynamaktadır. Obezite ile ilişkili insülin direnci mekanizmalarına yönelik son zamanlarda yapılan çalışmalarda birbirleriyle yakından ilişkili olduğu ortaya çıkarılan adipokinler ve inflamasyon üzerine odaklanılmıştır (21).

2.1.4.3 Gestasyonel Diabetes Mellitus

GDM, gebelik sırasında başlangıçta veya ilk tanımda glukoz intoleransı olarak tanımlanmaktadır (25). Fiziopatolojisinde gebeliğe bağlı insülin direnci ve genetik yatkınlık yer almaktadır. Genellikle asemptomatiktir. Sıklıkla doğumla birlikte düzelir. Ancak daha sonraki gebeliklerde tekrarlar (1). Anormal glikoz seviyeleri için tarama genellikle gebe kadınların bakımının rutin bir bileşeni olarak önerilir (25).

2.1.4.4 Diğer Spesifik Tipler

Diyabetin monogenik biçimleri mekanizmasına göre insülin sekresyonunda defekt, insüline veya insülin direncine kusurlu yanıt gibi mekanizmalar içermektedir. Diyabetin monojenik formlarında, ilgili gen, hastalığa neden olmak için gerekli ve yeterlidir. Başka bir deyişle, genetik olarak yatkınlığı olan bir kişinin klinik olarak diyabet geliştirip geliştirmediğinin belirlenmesinde çevresel faktörler çok az rol oynar ya da hiç rol oynamaz. Diyabetin monojenik formları genelde küçük yaşta hastalarda, çoğunlukla yaşamın ilk 2-3 onlu ayında teşhis edilir. Bununla birlikte, kan

şekerinde hafif, asemptomatik yükselmeler meydana gelirse, teşhis hastanın ömrünün sonuna kadar gözden kaçabilir (10).

Genç yaşta başlamış, insülin direnci saptanmayan, sülfonilüre grubu ilaçlara aşırı duyarlılığı olan hastalarda MODY akla gelmelidir. Monogenik diyabet formlarından MODY gençlerde görülen ve erişkin başlangıçlı diyabet gibi seyreden monogenik diyabet (maturity-onset diabetes of the young; MODY) şüphesi olan hastalar genellikle genç (diyabet başlangıç yaşı < 25) ve ailesinde iki veya daha fazla kuşakta diyabet olan (otozomal dominant geçişli), normal kiloda, insülin direnci olmayan ve pankreas rezervi iyi olan hastalardır. Asıl defekt, insülin sekresyon mekanizmasındadır. Bu hastalarda otoantikolar negatif bulunur. MODY vakaları, adölesan çağından sonra ortaya çıkan tip 1 diyabet ya da genç yaşta başlayan tip 2 diyabet vakaları ile karışabilir. Tip 1 diyabet şüphesi varsa otoantikolara bakılarak ayırıcı tanısı yapılmalıdır (1).

Diyabetin başka bir monogenik formu olan lipoatrofik diyabette, şiddetli insülin direnci, lipoatrofi ve lipodistrofiyle ilişkilidir. Şeker hastalığının bu şekli az miktarda yağ, insülin direnci ve hipertrigliseridemi ile karakterizedir (26).

2.1.5 Tarama endikasyonları ve tanı testleri

2.1.5.1 Tip 1 diyabet taraması

Tip 1 diyabette tarama yapılması için rutin endikasyon bulunmamaktadır. Ancak çeşitli toplumlarda araştırma amaçlı aile taramaları yapılmaktadır (1). Tip 2 DM'nin aksine, uzun süreli bir asemptomatik hiperglisemik dönem Tip 1 DM tanısından önce nadirdir (5). Klasik diyabet semptom ve bulguları (poliüri, polidipsi, ağız kuruluğu, polifaji, kilo kaybı, bulanık görme vb) mevcut ise tanı amaçlı kan glukoz ölçümü yapılmalıdır. Diyabeti akut veya kilo kaybı ile başlayan, zayıf, ailesinde tip 1 diyabet olan kişiler erişkin yaşta da olsalar tip 1 diyabet bakımından araştırılmalıdır (1).

2.1.5.2 Tip 2 diyabet taraması

Tanı almamış tip 2 diyabet sık görülmektedir. Diyabet açısından yüksek risk altında olan ve tanı konmamış tip 2 DM li kişiler koroner kalp hastalığı, inme ve periferik vasküler hastalık için önemli derecede risk altındadır. Tip 2 DM tanısındaki gecikme mikrovasküler ve makrovasküler hastalığın artmasına neden olur. Buna ek olarak bu

bireylerde dislipidemi, hipertansiyon ve obeziteye sahip olma olasılığı daha yüksektir. Bu nedenle klinisyenin diyabet için başlıca risk faktörlerini gösteren tüm yetişkinlerde düşük maliyetli bir şekilde tarama yapması önemlidir (10).

Diyabet riski yüksek bireyler;

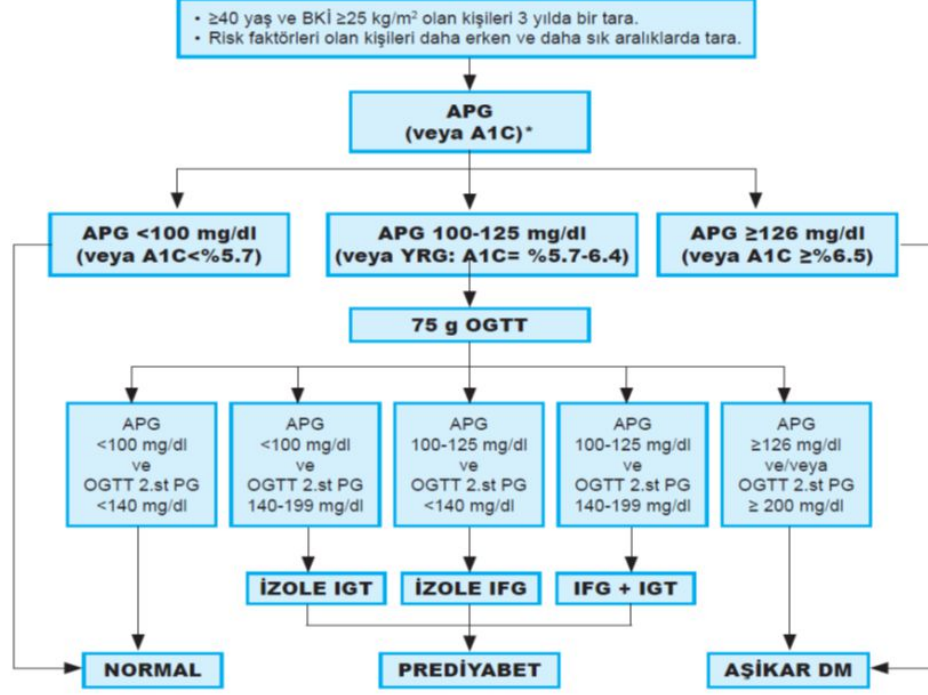
1. Ülkemizde 40 yaş üzeri toplumun %10 undan fazlasında diyabet bulunduğu için kilosu ne olursa olsun,40 yaşından itibaren 3 yılda bir,tercihen APG ile diyabet taraması yapılmalıdır.

2. BKİ ≥ 25 kg/m² olan asemptomatik kişilerin,aşağıdaki risk gruplarından birine mensup olmaları halinde,daha genç yaşlardan itibaren ve daha sık olarak diyabet yönünden araştırılmaları gerekir.

- Birinci ve ikinci derece yakınlarında diyabet bulunan kişiler
- Diyabet prevalansı yüksek etnik gruplara mensup kişiler
- Makrozomik (doğum tartısı 4,5 kg veya üzerinde olan) bebek doğuran veya daha önce GDM tanısı almış kadınlar
- Hipertansif bireyler (KB \geq 140/90 mmHg)
- Dislipidemikler (HDL kolesterol \leq 35mg/dl veya trigliserid \geq 250 mg/dl)
- Daha önce BAG veya BGT saptanan bireyler
- Polikistik over sendromu(PKOS) olan kadınlar
- İnsülin direnci ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları (akantozis nigrikans) bulunan kişiler
- Koroner ,periferik veya serebral vasküler hastalığı bulunanlar
- Düşük doğum tartılı doğan kişiler
- Sedanter yaşam süren veya fizik aktivitesi düşük olan kişiler
- Doymuş yağlardan zengin ve posa miktarı düşük beslenme alışkanlıkları olanlar
- Şizofreni hastalığı ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişiler
- Solid organ (özellikle renal) transplantasyonu yapılmış hastalar

Tip 2 diyabet riski yüksek çocuk ve adolesanlarda, 10 yaşından itibaren 2 yılda bir diyabet taraması yapılmalıdır (1).

Şekil 1 : Erişkinlerde tip 2 diyabet taraması ve tanılama şeması (1)



2.1.6 Diyabet Tedavisi

Diyabet ömür boyu devam eden bir hastalıktır. Hastaların günlük tedavi rejimine ne ölçüde bağlı olduklarının neredeyse hiçbir kontrolü yoktur (10). Diyabet eğitimi kendi kendine yönetim eğitimi; kişinin özbakımı gerçekleştirilmesi, krizleri yönetmesi ve yaşam tarzı değişiklikleri yapmak için gerekli bilgi ve becerileri kazanmasını sağlayan bir süreçtir (27). Yaşam tarzı müdahalesinin unsurları diyabet hastalarında hasta odaklı tıbbi beslenme danışmanlığı, egzersiz önerileri ve kapsamlı diyabet eğitimi içermektedir. Diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri, tip 2 diyabette başarılı tedavinin anahtarıdır. Bununla birlikte, tatmin edici metabolik kontrol 4-6 hafta içinde oluşmaz ise ilaçlara ihtiyaç duyulacaktır (10). Yeni tanı konan tip 2 DM lilerin izlendiği United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) çalışmasında metabolik kontrolün göstergesi olan HbA1C düzeyinde %1 lik iyileşme sağlanmasıyla diyabetik mikrovasküler komplikasyonların riski %35 oranında azalmaktadır (28). Aynı çalışmanın bitiminden 10 yıl sonraki takip verilerinde başlangıçta yoğun biçimde tedavi edilen grupta makrovasküler komplikasyon

gelişme riskinin ve mortalitenin daha az olduğu gözlenmiştir (29). Genel olarak tip 1 ve tip 2 diyabet tedavisinin amacı hiperglisemiye bağlı semptomları ortadan kaldırmak,uzun süreli mikrovasküler ve makrovasküler semptomları azaltmak,hastanın mümkün olduğunca normal yaşam tarzını sürdürmesini sağlamaktır (5).

2.1.6.1.Diyabetli Hastalarda Glisemik Kontrol Hedefleri

Erişkin ve gebe diyabetliler için geniş çapta kabul edilen önerilere göre kontrol hedefleri aşağıdaki tablo 4 de yer almaktadır (1).

Tablo 4 : Glisemik kontrol hedefleri

	Hedef*	Gebelikte
A1C	≤%7 (≤53mmol/mol)	%6-6,5 (42-48 mmol/mol)
APG ve öğün öncesi PG	80-130 mg/dl	70-100 mg/dl
Öğün sonrası 1.st PPG	-	<140 mg/dl**
Öğün sonrası 2.st PPG	<160 mg/dl	<120 mg/dl

(*)Glisemik hedefler bireyselleştirilmelidir. Hastanın yaşam beklenti süresi, diyabet yaşı, hipoglisemi riski,diyabet komplikasyonları ve eşlik eden diğer hastalıklarına göre belirlenmeli, gerekirse daha esnek glisemik kontrol hedeflenmelidir.

(**)Gebelerde öğün sonrası 1.st PG takip edilmelidir.“A1C: HbA1c, APG: Açlık plazma glukoz, 1.st PPG ve 2.st PPG: 1.st ve 2.st postprandiyal plazma glukoz

Glisemik kontrolün belirlenmesinde hastanın yaşının ötesinde yaşam beklentisinde dikkate alınmaktadır. İleri yaştaki kişilerde, 10 yıllık yaşam beklentisi düşük olanlarda, diyabet süresi uzun,hipoglisemi riski yüksek, uzun süredir kontrolsüz diyabeti olan ve eşlik eden hastalıkları bulunan diyabetlilerde sıkı metabolik kontrol önerilmez (1).

Tip 2 DM'lilerde 2008'de yapılan kardiyovasküler sonlanımlı 3 çalışma rapor edilmiştir. ADVANCE, ACCORD ve VA-DT çalışmaları her biri orta yaş ve üstü olan kardiyovasküler açıdan risk altında olan bireylerde değerlendirilmiştir. Yaşlı ve diyabet süresi uzun olan gruplarda sıkı metabolik kontrolün KV olay riskini arttırdığı ve risk artışının hipoglisemi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (30,31,32). İnsülin bağımlı diabetes mellitus (IDDM)'a uzun süreli mikrovasküler, nörolojik ve makrovasküler komplikasyonlar eşlik eder. Bu komplikasyonların önlenmesi ve iyileştirilmesi son araştırmaların önemli hedefleri olmuştur (33).

2.1.6.2 Gebelik Planlayan Diyabetli Kadınlarda

Hedef A1C, pre-konsepsiyon döneminde non-diyabetik normal üst sınırın maksimum 2 standart sapma üstünü aşmamalıdır. %6,0-%6,5 (42-48 mmol/mol) olmalıdır (1).

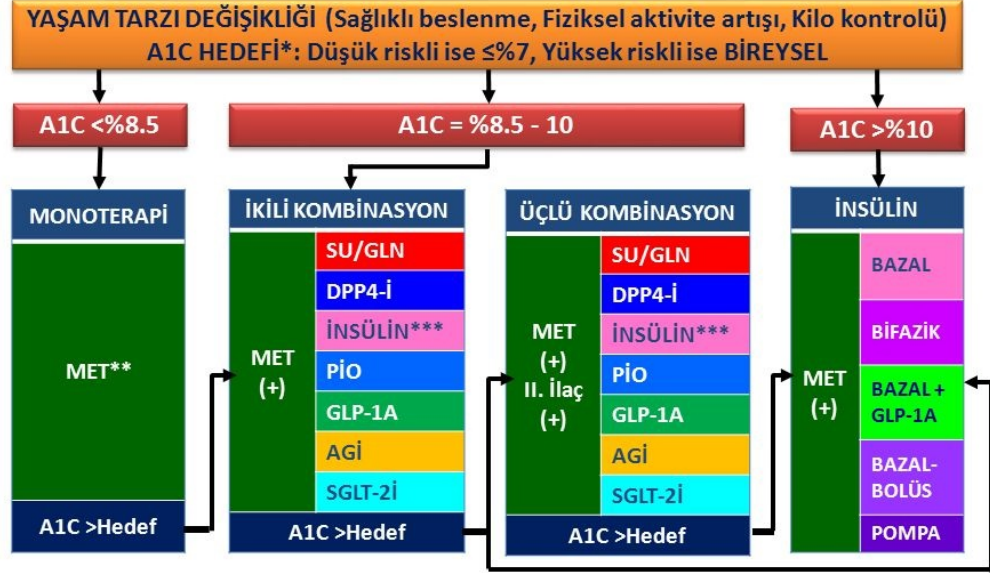
2.1.6.3 Farmakolojik Tedavisi

Tip 1 diyabetli tüm hastalarda bazal-bolus insülin tedavisi uygulanmalıdır. Tip 1 diyabette insülin ihtiyacını azaltmak ve glisemik kontrolü iyileştirmek amacı ile metformin, akarboz, GLP-1A, DPP4-İ ve SGLT-İ gibi insülin dışı ilaçların kullanılabilmesi yönünde çalışmalar sürmektedir. Bu ilaçlardan akarboz dışındakilerin tip 1 diyabette kullanım onayları yoktur (1).

Son 15 yılda T2DM'nin yönetim ilkelerinde hızlı bir dönüşüm gerçekleşmiştir. Diyabet tedavisinde kullanılabilen farmakolojik ajanların ve izleme teknolojisindeki hızlı ilerlemeler, çoğu hastada glukoz seviyelerini güvenli bir şekilde neredeyse normal aralığa düşürmeyi mümkün hale getirmiştir. Glisemik kontrol ve komplikasyon riskini azaltma çabalarına ilişkin kılavuzlar oluşturma temelinde büyük adımlar atılmıştır (10).

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği tarafından oluşturulan TEMD tip 2 diyabette tedavi algoritması şekil 2 de görülmektedir (1,13,34).

Şekil 2 : TEMD tip 2 diyabette tedavi algoritması



*Tedavi değişikliği için A1C > %7 veya bireysel hedefin üstünde olmalı. **Monoterapide MET tercih edilir, ancak MET kontrendike veya intolerans varsa diğer oral anti-diyabetiklerden biri başlanabilir. ***Bazal insülin tercih edilmeli, gerekirse -SU/GLN ile verilmemek koşulu ile- bifazik insülin de başlanabilir. (MET: Metformin, DPP4-i: Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörü, SU: Sulfonilüre, GLN: Glinid, PiO: Pioglitazon, GLP-1A: Glukagon benzeri peptid 1 analogu, AGİ: Alfa glukozidaz inhibitörü).

2.1.7 Diyabet Komplikasyonları

Takip ve tedavideki tüm gelişmelere rağmen diyabetik aciller mortalite nedeni olabilmektedir. Diyabetin acil durumları dört ana başlık altında incelenebilir.

2.1.7.1 Akut Komplikasyonlar

- Diyabetik ketoasidoz
- Hiperozmolar hiperglisemik durum(HHD)
- Laktik asidoz
- Hipoglisemi

Diyabetik ketoasidoz ve HHD insülin eksikliği ve ağır hiperglisemi sonucu ortaya çıkan, patogenez ve tedavisi büyük ölçüde benzeşen iki önemli metabolik bozukluktur. DKA'da ön plandaki sorun insülin eksikliği, HHD'da ise dehidratasyondur. Aslında DKA ve HHD patogenez olarak aynı klinik tablonun iki farklı ucunu oluşturur (1). DKA veya HHD'a sahip olan her hastaya bulaşıcı ve kardiyovasküler nedenlere odaklanarak kapsamlı bir değerlendirme yapılmalıdır.

Yandaş hastalıklar, hiperglisemik bir acil durumda morbidite ve mortalite oranlarına katkıda bulunmaktadır. Uygun yönetim derhal başlatılmalı, DKA ve HHD tedavisine eş zamanlı olarak devam edilmelidir (35,36).

Laktik asidoz diyabetli hastalarda teşhis edilen nadir bir komplikasyondur. Metformin ile tedavi edilen yaşlı hastalar ani renal fonksiyon bozulma riski altındadır ve bu durum laktik asidoz riskini arttırabilir (37).

Diyabetlilerde iyatrojenik hipoglisemi, düşük kan şekeri konsantrasyonunun en sık nedenidir. Hipoglisemi diyabetlilerin günlük yaşamlarını etkiler ve yaşam kalitesi üzerinde dramatik bir etkisi olabilir. Büyük korkuya neden olabilir, rutin etkinliklere (örn., sürüş, kesintisiz uyku) rahatça katılmayı engelleyebilir ve metabolik kontrolü kötüleştirebilir. Hipoglisemi diyabet tedavisinde ilaç kullanımında, özellikle insülin kullanımında, sınırlayıcı faktör olmaya devam etmektedir (38).

2.1.7.2 Kronik Komplikasyonlar

Diyabeti olan kişilerde yaşam beklentisi hala düşüktür. Ancak son on yılda prognozda iyileşme mevcuttur. Tedavi edilen hastalarda ölüm nedenlerinin başında kardiyovasküler problemler (%60-70), bunu takiben böbrek yetmezliği (%10) ve enfeksiyonlar gelmektedir. Hipergliseminin süresi ve derecesi komplikasyonların gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır (39).

Diyabetin komplikasyonları makrovasküler hastalık (hızlanmış ateroskleroz), mikrovasküler komplikasyonlar ve diğerleri olarak sınıflandırılabilir (5).

Mikrovasküler komplikasyonlar :

- Göz hastalıkları : retinopati, maküler ödem
- Nefropati : albüminüri, renal fonksiyonun azalması
- Nöropati : sensöri ve motor (mononöropati ve polinöropati) , otonomik nöropati

Makrovasküler komplikasyonları :

- Koroner arter hastalığı
- Serebrovasküler hastalıkları
- Periferik damar hastalıkları

Diğer :

- Gastrointestinal
- Genitoüriner
- Dermatolojik
- İnfeksiyöz
- Katarakt
- Glokom
- Periodontal hastalıklar
- İşitme kaybı olarak sınıflandırılabilir (5).

Hem kalıtsal hem edinilmiş diyabet retina, renal glomerulus ve periferik sinirlerde diyabete özgü mikrovasküler hastalık gelişimi ile karakterizedir. Ayrıca diyabet kalp, beyin ve alt extremitte arterlerini etkileyen hızlanmış aterosklerotik makrovasküler hastalıklarla ilişkilidir (40).

Diyabet başlangıcında yapısal değişiklikler görülmeden önce hiperglisemi; retinada, glomerulusta, periferik sinir vaskuler nervorumunda kan akışında ve vasküler geçirgenlikte değişikliklere neden olur (10,41). DM'de hipergliseminin kronik komplikasyonlara nasıl yol açabileceğini açıklayan dört farklı teori ileri sürülmüştür. Hipotezlerden biri artan intrasellüler glikozun hücrel proteinlerin nonenzimatik glikolizasyon yoluyla ileri glikolizasyon son ürünleri (advanced glikozilasyon end products: AGE) oluşumuna yol açtığı şeklindedir. Nonenzimatik glikozilasyon, glukozun proteinlerin amino grubu ile etkileşmesi sonucu gelişir. AGE'lerin proteinlere (kollajen, extrasellüler matriks proteinleri) çapraz bağlandığı, ateroskleroza hızlandırdığı, glomerüler disfonksiyona katkıda bulunduğu, nitrik oksit sentezini azalttığı, endotel disfonksiyonunu indüklediği ve extrasellüler matriks yapısını değiştirdiği gösterilmiştir. İkinci bir hipotezde, hipergliseminin glukozun sorbitol yolu aracılığıyla olan metabolizmasını arttırması gözlemine dayalı olarak açıklanmaya çalışılmıştır. Üçüncü hipotezde hipergliseminin protein kinaz C'nin (PKC) bazı izoformlarının aktivasyonuna yol açan diaçilgliserol oluşumunu arttırdığı ileri sürülmüştür. PKC; ekstrasellüler hücreler ve nöronlardaki ekstrasellüler matriks proteinleri ve fibronektin, tip 4 kollajen, kontraktıl proteinlerin gen transkripsiyonunu

değiştirmektedir. Dördüncü bir teoride hipergliseminin fruktoz 6 fosfat oluşturan heksozamin yolağına akımı arttırdığı ileri sürülmüştür (42).

Diyabetik Retinopati:

Yıllardır süren araştırmalara rağmen diyabetik retinopatiyi önlemenin bilinen bir yolu mevcut değildir ve etkili terapilere rağmen diyabetik retinopati dünyanın gelişmiş ülkelerinde çalışma çağındaki kişilerde yeni başlangıçlı görme kaybının önde gelen nedenidir (10). Diyabetik retinopati non proliferatif retinopati,pre-proliferatif,proliferatif retinopati,maküla ödemi olarak sınıflandırılır (1). Uygun medikal ve oftalmolojik bakım ile proliferatif diyabetik retinopatiden kaynaklanan görme kaybının %90 dan fazlası önlenebilir (43). Korunma ve tedavisinde optimum glisemi ve kan basıncı kontrolü retinopati riskini ve gelişim sürecini yavaşlatması açısından önerilir. Gereğinde lazer fotokoagülasyon,vitrektomi ve antivasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEGF) ile diğer farmakolojik tedaviler uygulanmalıdır (1).

Diyabetik Nöropati:

Diyabetik nöropatiler geniş bir alan kaplayan heterojen bir grup hastalıktır.Diyabetin en sık görülen komplikasyonları arasındadır (10). Nöropati prevalansı özel tanı ölçütlerine bağlı olarak büyük ölçüde değişmektedir (44,45). Diyabetik nöropati periferik ve otonom nöropati olarak ikiye ayrılabilir. Periferik nöropati ise distal ve fokal nöropati olmak üzere ikiye ayrılır. Distal nöropati en yaygın görülen, ilerleyici nöropati tablosudur (1). Klinik bulgular ve belirtiler nonspesifik ve sinsiz olabilir. Yavaş ilerleme gösterebilir. Nöropati sessiz kalabilir ve can kaybı egzersiz yaparken fark edilmeyebilir veya birçok diğer hastalıkta görülen klinik semptom ve bulguları taklit ederek ortaya çıkabilir (10). Nöropati konusunda çabuk ve doğru tanı konulmalıdır. Ağrıya ve patogeneze yönelik tedaviler ağrı hissi ve parestezi, yanma, uyuşma gibi bulguları kısmen geriletebilir. Korunma konusunda optimal glisemik kontrol sağlanmalı ve ayak bakımı ihmal edilmemelidir (1).

Diyabetik Nefropati:

Diyabetik nefropati tip 1 DM ya da tip 2 DM'li kişilerde morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir (10). Batı ülkelerinde diyabet, son dönem böbrek yetmezliğinin önde gelen sebebidir (46). Diyabetli hastalarda kronik böbrek yetmezliği, non

diyabetik hastalar gibi; idrar, kan, görüntüleme veya patolojik değerlendirmelere göre belirlenip böbrek hasarına dayanarak evrelere göre değerlendirilir (1). Bu durumu açıklamak için Mogensen ve meslektaşları tarafından tanımlanan klasik beş nefropati aşaması kullanılmaktadır (47).

- Evre 1: hiperfiltrasyon
- Evre 2: sessiz dönem
- Evre 3: mikroalbuminürik evre
- Evre 4: aşikar diyabetik nefropati
- Evre 5: son dönem böbrek yetmezliği(üremik evre) olarak sınıflandırılabilir (10).

Erişkinlerde erken dönem nefropatiyi araştırmak için mikroalbuminüri ölçümü ile birlikte eGFR'nin hesaplanması gerekir. Mikroalbuminüri taraması için sabah ilk idrarda albumin/kreatinin oranı bakılmalıdır (1). Proteinürinin başlangıcı ve ısrarcı olması diyabetik hastalarda böbrek hastalığının ilerlemesi için en önemli risk faktörlerinden biridir (48). Nefropatiyi önleme ve korunmada glisemi kontrolü ve optimal kan basıncı kontrolü önerilir (1). Proteinüriyi azaltmak için birinci adım ACE-İ veya ARB kullanımudur (49).

Diyabetin Kardiyovasküler Komplikasyonları:

KVH diyabeti olan hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Tip 2 diyabeti olan hastalarda KAH riski non-diyabetiklere göre 2-4 kat daha yüksektir (1). Diyabetli tüm hastalarda yılda en az bir kez KVH risk faktörlerinin değerlendirilmesi önerilir (50).

Risk faktörleri

- Yaşı ≥ 45 olan erkek ve yaşı ≥ 50 olan kadın diyabetliler
- Ayrıca yaşı < 45 olan erkek ve < 50 olan kadın diyabetlilerde aşağıdaki sorunlardan en az birinin bulunması:
 - Makrovasküler hastalık (sessiz miyokard infarktüsü, sessiz iskemi, periferik arter hastalığı, karotis arter hastalığı veya serebrovasküler olay)
 - Mikrovasküler hastalık (özellikle nefropati ve retinopati)
 - KAH açısından çok sayıda ilave risk faktörleri bulunması (ailevi erken koroner olay veya birinci derece akrabalarda serebrovasküler olay)

-Tek bir risk faktörünün aşırı derecede olması (örneğin LDL-kolesterol>200mg/dl veya KB>180 mmHg)

-Diyabet süresi uzun (>15 yıl) olan 40 yaş üzeri diyabetliler

Yukarıdaki özelliklere sahip diyabetli hastalar KAH açısından yüksek riskli kabul edilmelidir (1). Kardiyovasküler risk faktörlerini kontrol etmenin diyabetlilerde KVVH'yi önlemede veya yavaşlatmada etkili olduğu ispatlanmıştır (50). Diyabetli hastalarda kardiyovasküler riski azaltmak için yaşam tarzı değişimi (sağlıklı kiloya ulaşılması ve bunun sürdürülmesi, sağlıklı beslenme, düzenli fiziksel aktivite, sigaranın bırakılması), optimal kan basıncı kontrolü, optimal glisemik kontrolün sağlanması önerilir (1).

2.1.8 Diyabetin Ateroskleroz İlişkisi ve Karotis İntima Media Kalınlığı (KİMK)

Diyabetlide ateroskleroz daha erken yaşlarda ortaya çıkar, multisegmenter tutulumlu ve daha yaygındır (1). Diyabette aterosklerotik KVVH'nin patogenezi karmaşık ve çok faktörlüdür, çeşitli mekanizmalar kilit rol oynamaktadır. Hiperglisemi, insülin direnci, dislipidemi ve dolaşımdaki serbest yağ asitlerinin artışı gibi metabolik faktörler, aterosklerotik plak oluşumuna katkıda bulunur (14). Akut koroner sendromlar (AKS), miyokard infarktüsü öyküsü, stabil veya unstabil anjina, koroner ya da diğer arteriyel revaskülarizasyon, inme, geçici iskemik atak veya periferik arteriyel hastalık aterosklerotik (ASKVVH) olarak kabul edilmektedir (1). Ateroskleroz gelişiminde erken bir olay olan endotel disfonksiyonu, hiperglisemi, insülin direnci, hipertansiyon ve dislipidemi de dahil olmak üzere çeşitli metabolik sendrom bileşenleri ile bağlantılı olarak tanımlanmıştır. Hızlandırılmış plak oluşumuna katkıda bulunan sistemik inflamasyon, yağ dokusunda artmış sitokin üretiminin bir sonucu olarak şeker hastalığında ve obezitede artmaktadır. Son olarak diyabet, artmış trombosit reaktivitesi ve pıhtılaşma faktörlerinde meydana gelen değişiklikler, yani dolaşımdaki fibrinojen seviyeleri ve plazminojen aktivatör inhibitörü 1'e bağlı olarak bir protrombotik durum ile karakterizedir (14).

Karotis intima media kalınlığı giderek artan sıklıkta ateroskleroz için belirleyici marker olarak kullanılmaktadır. Kullanımı gelecekteki klinik kardiyovasküler sonuçları tahmin etme gücüne dayanır. KİMK arterin luminal kenarından başlayan ve media ile adventisya arasındaki sınırdaki biten doku alanıdır. B-mod USG

ile ölçülür (51). Sağlıklı orta yaşlı erişkinlerde KIMK 0.6-0.7 mm ölçülerindedir (52). KIMK gelecekteki kardiyovasküler olayların güçlü bir öngörücüsüdür. Yaş, diyabet, serum kolesterolü gibi geleneksel kardiyovasküler risk belirteçleri ile ilişkilidir (53,54). Yine bazı çalışmalarda KIMK serum kolesterol, trigliserid seviyeleri, HDL kolesterol, LDL kolesterol, yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein ile ilişkili bulunmuştur (51).

2.1.9 DM önleme

2.1.9.1 Tip 1 DM Önleme

Bugün için henüz tip 1 diyabeti önleyecek kanıta dayalı tıp verilerine göre etkin ve güvenilir bir yöntem mevcut değildir (1). Tip 1 diyabet artık öngörülebilir bir hastalık olduğu için birkaç büyük çalışmada hastalığın başlamasını önleme ve geciktirme yöntemleri araştırılmaktadır. Tip 1 diyabet için genetik risk taşıyan ancak adacık otoantikörleri saptanmayan bireylerde birincil koruma çalışmaları büyük oranda bebeklikten itibaren erken diyet değişikliklerine odaklanmıştır (55). Birincil koruma çalışmaları inek sütünden ve sığır insülininden bağımsız bebek mamaları, gluten içeren gıdalara gecikmeli maruz kalınması ve vitamin D takviyesi gibi çeşitli diyet manipülasyonlarını içerir (56). Sekonder koruma çalışmaları tip 1 diyabetin başlangıcını geciktirmek için çok sayıda adacık otoantikörü olan ancak hiperglisemi bulunmayan bireylerde yapılır (55). Sekonder koruma çalışmaları parenteral insülin, oral ve burun insülini veya proinsulin peptidlerinin intradermal uygulaması ve glutamik asit dekarboksilaz (GAD) içeren bir aşı da dahil olmak üzere nikotinamid veya antijen spesifik tedavilerin kullanımını içerir (56). Üçüncü derecede önleme, bir hastalığın gelişmesinin sonuçlarını azaltmaya veya en aza indirmeye odaklanmaktadır. Üçüncü derecede önlemenin amacı, hastalığa bağlı komplikasyonların ve özürüllüğü ortadan kaldırmak veya en azından geciktirmektir (57). Ancak hala tip 1 diyabet tanısı konulduktan sonra β hücrelerinin otoimmün yıkımını durduracak onaylanmış bir madde yoktur (55).

2.1.9.2 Tip 2 DM Önleme

Diyet kalitesini iyileştirmeye odaklanan yaşam tarzı modifikasyonu, fiziksel aktivite ve tıbbi müdahale, glisemik kontrol ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin iyileştirilmesi T2DM'nin tedavisinde tercih edilen birinci basamak tedavidir (58).

Denemelerde yaşam tarzı değişikliğinin (yani kilo verme ve egzersiz), yüksek riskli gruplarda T2DM vakalarını önlemede etkili olduğu kanıtlanmıştır, zira kilo kaybı en fazla etkiye sahiptir (59). Bununla birlikte, yaşam tarzı değişikliklerine, kilo vermeye, fiziksel aktivitenin artırılmasına ve dengeli bir diyetle beslenmeye dayalı etkin terapötik stratejiler, zayıf uyuma bağlı olarak genellikle başarısızdır (60). T2DM'yi önlemeye yönelik yaşam tarzı müdahale stratejileri, dünyadaki farklı nüfuslar için farklı olmalı; cinsiyet, yaş, etnisite, kültürel ve coğrafi faktörlere göre uygulanabilirliği vurgulamalıdır (58). Çeşitli ilaçlar (örneğin metformin, tiazolidindionlar ve akarboz) T2DM'yi önleyebilir veya geciktirebilir (59). Metformin, diyabetin önlenmesinde en dikkatle incelenen ilaçtır. Araştırmalarda metformin ile tedavi edilen en büyük grupta, glukoz tolerans bozukluğu olan yüksek riskli bireylere, günde iki kez 850 mg metformin verilmiş. Plaseboya kıyasla metformin kullanan grupta % 31 diyabet gelişme riskinin azaldığı görülmüştür (61). GDM öyküsü olan kadınlarda troglitazon ile yapılan TRIPOD çalışmasında tip 2 diyabet riskinin azaldığı saptanmıştır (62). Bariatrik cerrahinin de diyabete ilerlemeyi yavaşlattığı gösterilmiştir (58).

2.1.10 Adipoz doku, inflamasyon, insülin direnci ve tip 2 DM ile ilişkisi

Yağ dokusu vücutta enerji homeostazının düzenlenmesinde ana rolü oynayan metabolik organdır. Beyaz yağ dokusu, diğer organlar için kilit bir enerji deposu olarak işlev görürken, kahverengi yağ dokusu soğuktan kaynaklanan adaptif termogenez için lipidler biriktirir. Yağ dokuları, çevresel dokularda metabolik aktivitenin yanısıra merkezi sinir sisteminden gelen iştah sinyallerini düzenleyerek sistemik enerji dengesini kontrol eden çeşitli hormonları, sitokinleri ve metabolitleri (adipokinler olarak adlandırılır) salgırlar. Beslenme durumundaki değişikliklere yanıt olarak, yağ dokusu, yağ dokusunda yerleşik hücrelerde nicel ve nitel değişiklikler de dahil olmak üzere dinamik yeniden yapılanmaya uğrar. Artan kanıtlar, obezitede yağ dokusunun yeniden biçimlenmesinin yağ dokusu fonksiyonuyla yakından ilişkili olduğunu göstermektedir (63). Son birkaç on yılda aşırı beslenme ve azalmış günlük aktivite dünya çapında artmış obezite oranına neden olurken beraberinde insülin direnci, tip 2 diyabet, kalp hastalığı, ateroskleroz, hipertansiyon ve birçok kanser türü gibi sağlık problemlerine yol açmaktadır. Şişmanlık gibi patofizyolojik koşullar altında, anormal adipoz dokusu; yeniden

modelleme, yağ dokusu kaynaklı sitokinler, hormonlar ve metabolitlerdeki düzensizliğe yol açarak metabolik organlarda metabolik stres ve bozukluklara neden olabilir. Yağ dokusunda bulunan bağışıklık hücreleri aktif ve çok sayıda pro-ve anti-inflamatuar sitokin salgılar. Anti-inflamatuar sitokinler yağsız yağ dokusunda insülin duyarlılığının korunmasına yardımcı olurken, obezitede pro-inflamatuar sitokinlerin birikimi insülin direncine yol açar. Buna ek olarak, pro-inflamatuar sitokinler adipositlerdeki lipolizi uyarır ve diğer dokularda lipotoksisite oluştururlar (64,65,66). Yapılan bir çalışmada uzun vadeli yüksek yağlı diyet sırasında, karaciğer ve kaslar da dahil olmak üzere diğer metabolik dokularda pro-inflamatuar cevaplar da büyük oranda artmıştır. Aşırı enerji alımı nedeniyle oluşan inflamatuvar yanıtın öncelikle yağ dokusunda başladığı ve yağ dokusundaki kronik inflamasyonunun; karaciğer, kas ve pankreas gibi diğer metabolik organlarda daha sonra meydana gelen inflamasyonu tetiklediğini düşünülmektedir. Bu nedenlerle inflamasyonun, obezitede yaygın sistemik insülin direncine neden olması muhtemeldir (63,67).

İnflamasyon, patojen istilası ve hücre hasarı gibi zararlı uyaranlara karşı biyolojik savunma tepkisidir (68). Doğal immüitenin bir cevabı olan akut faz yanıtı eksojen bir harekete karşı(örneğin bir patojen ya da beslenme faktörü gibi) pro inflamatuvar sitokinler olan tümör nekroz faktör (TNF- α), interlökin (IL)-1 β , IL-6 salınmasını içerir (69). Bu sitokinler esas olarak makrofajlardan üretilir ve adipositler, kas, karaciğer hücrelerindeki insülin direncini doğrudan artırabilir (70,71). Sitokinler insülin direnci üzerindeki etkilerine ek olarak karakteristik diyabetik dislipidemiye yol açan VLDL üretimini de arttırırlar (72). Ayrıca sitokinler, karaciğer X reseptörlerini deaktive ederek kolesterol birikimini arttırır (73). Sonuçta C-reaktif protein (CRP), plasminojen aktivatör inhibitörü -1 (PAI-1), serum amiloid-A, α 1-asit glikoprotein ve haptoglobin gibi akut faz proteinlerinin hepatik üretimini ve salınımını tetiklenir. Sitokin salınımını takiben akut faz reaktanlarının sentezi T2DM'nin klinik öncesi (veya erken) evrelerini temsil eder (74). Hastalık ilerledikçe ve klinik komplikasyonlar ortaya çıktıkça akut faz reaktanlarında kademeli artışlar görülmektedir (75).

CRP adiposit kaynaklı IL-6 ve TNF- α uyarımı altında karaciğerde üretilen bir akut faz reaktandır. Temel bir bağışıklık düzenleyici işlevi sergiler. CRP, oligomerik proteinlerin yer aldığı pentraxin ailesinin bir üyesidir. CRP ayrıca lökosit reaktivitesi,

kompleman fiksasyonu, trombosit aktivasyonunun modülasyonu ve aktif enflamasyon bölgelerinden hücresel artıkların temizlenme işlevinde yer alır (76,77). 10 prospektif çalışmadan elde edilen verilerin meta-analizinde, obeziteye bağlı olmaksızın serum CRP ve T2DM arasında pozitif bir ilişki olduğunu gösterilmiştir (78).

TNF- α , gram negatif bakterilerle seyreden enfeksiyonlarla ilgili sistemik akut yanıtların çoğunda er alan birincil aracıdır (79). TNF- α 'nın ana hücresel kaynağı mononükleer fagositler, antijen ile uyarılan T hücreleri, doğal öldürücü (NK) hücreler ve mast hücreleridir. TNF- α geni, temelde adipositlerin kendisinden ziyade makrofaj infiltrasyonundan köken alan yağ dokusundan yapısal olarak eksprese edilir (80). Obez deneklerin yağ dokusunda TNF- α mRNA ekspresyonu zayıf olanlara göre 2,5 kat daha fazladır ve hiperinsülinemi ile bağlantılıdır (81). Obezlerde vücut ağırlığının azalması serum TNF- α düzeyini anlamlı derecede düşürmüştür ve insülin duyarlılığı gelişmiştir (80,82).

IL-6 fibroblastlar, endotel hücreleri ve monosit-makrofajlar gibi birçok hücre tipi tarafından üretilir (83,84). Obezitede IL-6 sentezi adipositlerde artış gösterir (83,85). IL-6, CRP nin hepatik sentezini tetikler ve serumdaki seviyesini artırır (86,87). Ayrıca IL-6 hepatik VLDL sekresyonunu uyarır ve hipertrigliseridemi geliştirir (72,88). Bu gözlemler T2DM patogeneğinde IL-6 seviyeleri ile obezite ve inflamasyon arasında bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir (82,89).

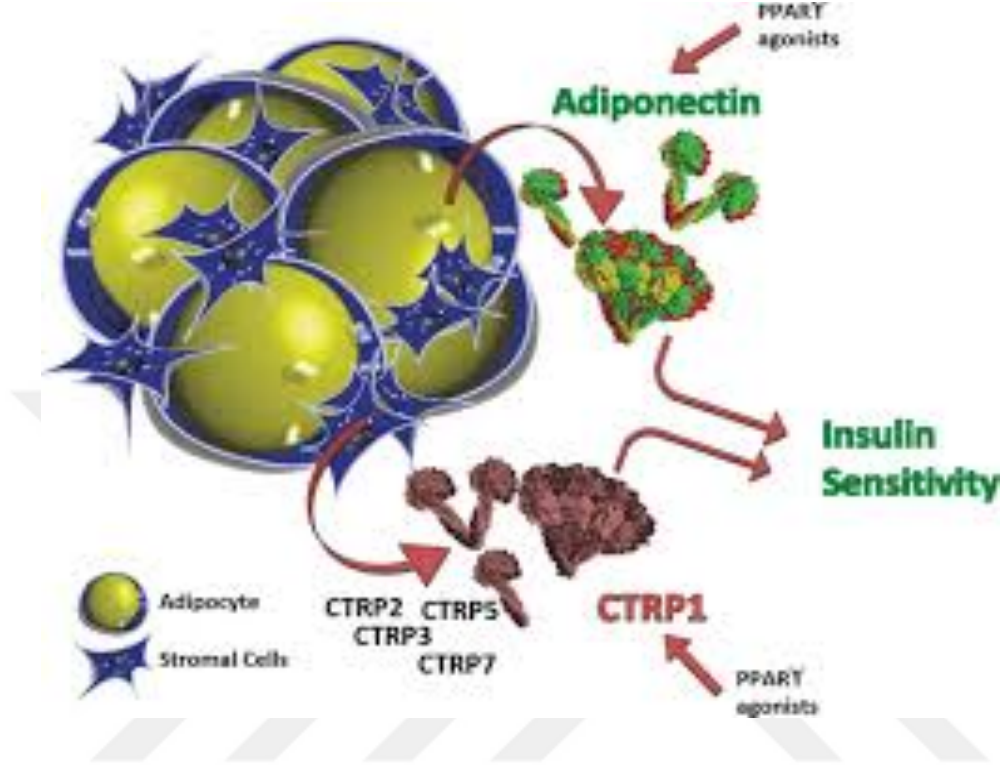
2.2.Adipokinler

Memeliler, uygun enerji dengesini sağlamak için karmaşık merkezi ve çevresel mekanizmaları kullanır (90,91). Periferik mekanizmalarda salgılanan hormonlar önemli rol oynamaktadır. Hormonlar tüm vücut metabolizmasının bütünsel kontrolünü koordine etmek için organlar arası iletişime aracılık eder. İnsülin, leptin, adiponektin gibi birçok salgılanan hormonun dolaşımdaki seviyeleri beslenme durumundaki kısa vadeli değişime veya metabolik haldeki uzun vadeli değişimlere yanıt olarak dinamik bir şekilde düzenlenir. Şişmanlıkta olduğu gibi kalori alımının aşırı olması nedenli olan metabolik bozulmalar dolaşımda, bu hormonlar tarafından düzenlenen sinyal yollarını sık sık bozmaktadır. Sonuç olarak, hormonal eksen regülasyonu mekanik olarak obezite, insülin direnci ve tip 2 diyabet gibi yaygın

metabolik bozukluklarla bağlantılıdır (92,93,94,95,96). Periferik dokulardan adipoz doku; trigliseridlerin ana deposu ve aktif polipeptid hormonlarını dolaşıma salan endokrin organ olmak üzere iki kritik rolü yerine getirir (97). Adipoz kaynaklı salgı proteinlerine topluca adipokinler denir. Adipokinler; insülin hassasiyetini, glikoz ve yağ asidi metabolizmasını modüle etmek için otokrin, parakrin ve endokrin tarzda hareket ederler (96). Adipokinler aynı zamanda adipoz ve diğer metabolik dokulardaki inflamatuvar süreçleri düzenleyerek tüm vücut metabolizmasını etkileyebilirler (98). Hormon aracılı metabolik devrelerin bozulması sıklıkla düzensiz enerji metabolizması ve patolojisi ile sonuçlanır (92).

Başlangıçta Harvey Lodish ve arkadaşları tarafından tanımlanan CTRP terimi, CTRP'ler ile adiponektin arasında dizi homolojisi temelinde klonlanmış yeni salgılanan bir protein ailesini tanımlamaktadır (99). CTRP protein ailesi hızla büyümektedir ve şu anda adiponektin'e ek olarak başka 15 üyeden oluşur. CTRP proteinleri dört farklı alandan oluşan ortak bir yapıya sahiptir. N terminalindeki bir sinyal peptidi, kısa bir değişken bölge, kollajen bir alan ve bileşen 1q'yi (C1q) tamamlayan homolog olan bir C terminali globüler alandan oluşur. C1q'nin kendisi karaciğer tarafından salınan klasik tamamlayıcı yolun bir bileşenidir ve C1q; patojenler ve apoptotik hücrelerin temizlenmesi için çok önemlidir (100). CTRP'ler esasen oldukça kararlı, biyolojik açıdan aktif homotrimerler oluştururlar. Bununla birlikte, son çalışmalar, CTRP'lerin heterotrimerler oluşturabileceğini söylemektedir (101). Her CTRP'nin kendine özgü doku ekspresyon profili, şeker ve yağ metabolizmasının düzenlenmesinde yedeği olmayan bir işlevi vardır. C1q proteinlerinin, bağışıklık, gelişme ve metabolizma da dahil olmak üzere memeli fizyolojisinde çeşitli rolleri de vardır (92).

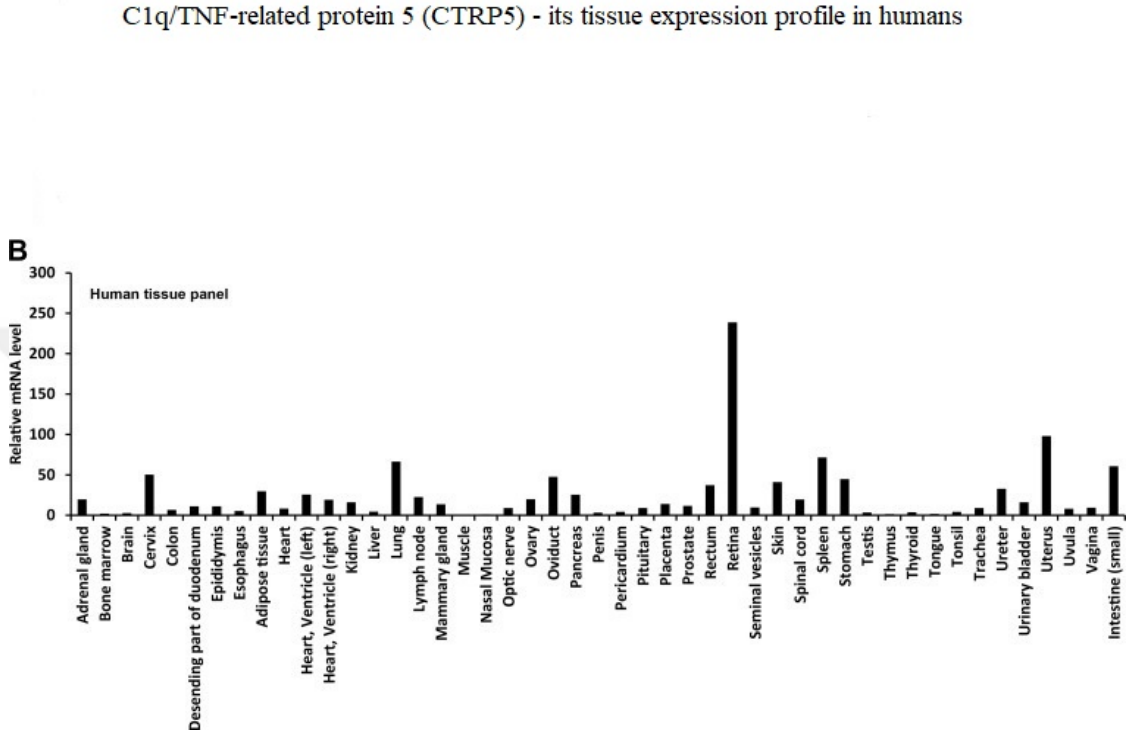
Şekil 3: Adiposit, adipokinler ve insülin direnci



2.3.CTRP5 (C1q/TNF-related protein 5)

CTRP aile üyeleri arasında, CTRP5'in metabolizma regülasyonu ile ilgili önemli bir molekül olduğu gösterilmiştir (102). CTRP5, 243 amino asit içeren, N-terminal sinyal peptidinden sonra bir kollajen tekrarından ve bir C terminal globüler alanından oluşan bir adipokindir (8,103). Bu protein, özellikle stromal vasküler hücre fraksiyonunda dalak, uterus, testis, beyin, retinal pigment, miyositler ve adipositleri içeren birçok doku tarafından eksprese edilir. Göz ve yağ dokusunda yüksek seviyede saptanır (104,105).

Şekil 4 : C1q/TNF-related protein 5 (CTRP5)'in insan dokularından salgılanma profili



Başlangıçta geç başlangıçlı maküla dejenerasyonu ve uzun ön lens zonüllerinde rol alan bir molekül olarak tanınmıştır (104). CTRP5'in AMP ile aktifleştirilmiş protein kinazın (AMPK) fosforilasyonunu indüklediği ve böylece glikoz alımını (GLUT4 ile) ve yağ asidi oksidasyonunu uyardığı gösterilmiştir (102). CTRP5'in lipid ve glikoz metabolizmasının düzenlenmesindeki rolü ve bunun enerji metabolizması ile ilişkili parametrelerle olan ilişkisi birkaç deneysel çalışmada ve sınırlı insan çalışmalarında gösterilmiştir (8,102,106,107). Bir gen profillemesi çalışmasında, CTRP5, insanlarda obezite için aday bir gen olarak tanımlanmıştır (108).

Birkaç yeni araştırmada CTRP5 için metabolik bir rol öngörülmüştür. Özellikle, serum CTRP5 seviyeleri, obezite ve diyabetin genetik fare modellerinde daha yüksek saptanmıştır (102). Obez Pima Kızılderililerinde, CTRP5 transkripsiyonu, zayıf olan kontrollerine göre subkutanöz adipositlerde artış göstermiştir (108).

Yapılan başka bir çalışmada sağlıklı kadın gönüllülerde, serum CTRP5 düzeylerinin 10 haftalık aerobik egzersiz rejimi sonrasında azaldığı görülmüş ve CTRP5 ile insülin direnci indeksi (HOMA-IR) arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (109).

Xia Lei ve arkadaşlarının CTRP5'in metabolik fonksiyonuna değinmek için fareler üzerinde yaptıkları çalışmada standart diyetle beslenen CTRP5 eksikliği olan fare modellerinde açlık insülinin azaldığı görülmüş.Yüksek yağlı bir diyetle beslenildiğinde CTRP5 eksikliği olan farelerde hepatik steatozun azaldığı ve insülin etkisinin arttığı görülmüştür. Bununla birlikte CTRP5 eksikliği normal diyetle beslenen yaşlı farelerin sonrasında yüksek yağlı beslenmeye cevap verme kapasitesini arttırmış olup insülin direncini azalttığını göstermiştir. Çalışmanın sonuçları CTRP5 in glikoz metabolizması ve insülin duyarlılığının negatif düzenleyicisi olduğunu göstermiştir (9).

Kapsamlı geniş düzeyde araştırma olmasada üzerine yapılan literatür yayınlarında glikoz ve lipid metabolizması, insülin direnci ile ilişkili olduğunu düşündüğümüz CTRP5 diyabet alanında son derece güncel ve terapatik kullanımı potansiyel molekül olma özelliği taşımaktadır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Çalışmanın Tasarımı

İç hastalıkları ve endokrinoloji polikliniğimize 2017 yılının mart-nisan-mayıs aylarında başvuran ve yeni diyabet tanısı almış hastalara araştırma hakkında bilgi verilip, toplam 40 diyabetik hasta yazılı onamları alınarak çalışmaya dahil edildi.

Kontrol grubu olarak yine iç hastalıkları ve endokrinoloji polikliniğimize 2017 yılının mart-nisan-mayıs aylarında başvuran, normoglisemik ve araştırma protokolüne uygun olduğu belirlenen hastalara araştırma hakkında bilgi verilip, toplam 40 sağlıklı birey yazılı onamları alınarak çalışmaya dahil edildi. Araştırma, vaka kontrollü kesitsel bir çalışma olarak planlandı.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Tip 2 diyabet için yeni tanı almış olmak
- Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak.
- 30-65 yaş arasında olmak.

Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- Gebe olmak.
- Geçmişte diyabet tanısı almış olmak.
- Malignite öyküsü olmak.
- Steroid kullanım öyküsü olması
- Otoimmün sistemi etkileyen ilaç kullanım öyküsü olması (Azotiopürin, siklosporinA, siklofosfamid, kinin, TNF-alfa blokerleri v.s)
- Akut/ kronik böbrek yetmezliği, akut/ kronik karaciğer hastalığı olmak
- Ek hastalık olması (akut enfeksiyon, malignite, kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, kronik obstruktif akciğer hastalığı, romatoid artrit, lupus)

3.2 Hastaların Değerlendirilmesi

Tüm çalışma grubu için demografik bilgiler (yaş, cinsiyet, bel ve kalça çevresi ölçümü, beden kitle indeksi değerleri) kayıt edildi. Beden kitle indeksleri (BKİ) kg/boy (m²) cinsinden hesaplandı; vücut ağırlığının kg cinsinden değerinin, vücut yüzey alanının m² cinsinden değerine bölünmesi ile elde edildi. Bel çevresi ve kalça ölçümü mezurayla (cm) yapıldı; TEMD tarafından önerilen bel çevresi ölçümü noktaları; kosta alt kenarı ile spina iliaka arasındaki mesafenin ortasından yapıldı. Hastaların kan basıncı en az 10 dakika dinlendikten sonra brakial arterden Erka marka tansiyon aleti kullanılarak ölçüldü.

Hastaların insülin direnci HOMA-IR (Homeostasis Model Assesment)¹⁶’a göre hesaplandı.

- $HOMA-IR = \text{serum açlık insülin } (\mu U/ mL) \times \text{serum açlık glukoz } (mmol / L) / 22.5$
- Diyabet tanısı için kullanılmış olan kriterler:
- Açlık plazma glukoz seviyesinin ≥ 126 mg/dL olması,
- 75 gram glukoz yükleme testinde 2.saat glukoz seviyesinin ≥ 200 mg/dL olması,
- HbA1c¹⁷’nin $\geq \% 6.5$ arasında olması

3.3 Laboratuvar Çalışmaları

Hem çalışma hem de kontrol grubunda glisemik durumu değerlendirmek için açlık ve tokluk plazma glukozu yanında HbA1c düzeyleri, pankreatik β hücre fonksiyonunun değerlendirilmesi için açlık serum insülin, metabolik parametrelerden; serum lipid düzeyleri (total kolesterol, HDL, LDL, Trigliserid) ile karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri (ALT, AST, üre, kreatinin) bakıldı. Araştırmaya katılanlardan ayrıca hemogram, CRP, serum elektrolit ve tiroid fonksiyon test düzeyleri için alınan kan örneğine ek olarak serum CTRP5 düzeyi çalışılmak üzere 10 cc daha kan alındı.

Hasta ve kontrol grubunun venöz kanları ortalama 10 saatlik açlık sonrası 8mL'lik vakumlu ve jel seperatörlü tüplere alındı (Vacuette, Greiner Bio-One, Avusturya). Kan örnekleri 30 dakika kadar pıhtılaşması için beklendikten sonra dakikada 3000 devir olmak üzere 10 dakika süreyle oda sıcaklığında santrifüj edildi. Elde edilen serumların bir kısmı rutin biyokimya analizinde kullanıldı. Rutin biyokimya testleri biyokimya otoanalizöründe standart yöntemlerle hazır ticari kit kullanılarak çalışıldı (Olympus 2700, Olympus Optical Co. Ltd, Shizuoka-ken, Japonya). Kalan serum porsiyonize edilerek Human CTRP5 düzeyleri çalışılana kadar -80 derecede saklandı. Serum CTRP5 düzeyleri için ELISA yöntemi ile çalışan ticari bir kit (Elabscience, Republic of China) kullanıldı. Çalışmalar kit prospektüslerindeki talimatlara göre yapıldı. Spektrofotometrik ölçüm 450 nm dalga boyunda Thermo Scientific Multiskan GO model ELİSA okuyucusunda (Finlandiya) yapıldı. Dilue standart absorbansları kullanılarak çizilen standart eğriden yararlanılarak örneklerin CTRP5 konsantrasyonları belirlendi. Sonuçlar ng/ml olarak ifade edildi.

Karotis intima media kalınlığı ölçümleri hastanemiz Radyoloji Kliniğinde, HİTACHI marka ultrasound cihazı ile ve standardizasyonun sağlanması amacıyla aynı hekim tarafından yapıldı. Karotid arter intima media kalınlıkları (KIMK) incelemesi sırasında hasta supin pozisyonda yatırıldı. Hastanın boynu hafif ekstansiyona ve başı incelenen tarafın tersine çevrili duruma getirildi. İncelemede 13.6 MHz'lik prob kullanılarak gri skala inceleme yapıldı. Gri skala incelemeye transvers projeksiyonda başlandı. İnceleme her iki tarafta supraklavikuler çentikten mandibuler açıya kadar tüm servikal karotid arteri kapsayacak şekilde yapıldı. Çalışmamızda her iki karotid

arterin ölçümleri yapılmıştır. İntima media kalınlığı lümen intima ayrımından media adventisya ayrımına kadar olan kısım olarak tanımlandı. Ekstrakraniyal vasküler yapıların B mode US incelemesinde ölçümler plak olmayan bölgeden yapıldı. Bilateral karotid arterlerde en kalın yerinde intima-media kalınlığı ölçüldü. Ölçülen değerlerin ortalaması alınarak kaydedildi.

3.4 İstatiksel Yöntem

Tüm analizler Statistical Package for the Social Sciences software version 18.0 (SPSS Inc., Chicago, USA) programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler normal dağılım göstermekteydi. Sürekli değişkenlerin sonuçları ortalama \pm standart hata olarak verildi. Diyabetik bireylerin ve normal glukoz toleransı olan bireylerin demografik ve laboratuvar verileri independent t testi kullanılarak yapıldı. CTRP5 ile diğer demografik ve laboratuvar verilerinin ilişkisi Pearson's korelasyon analizi kullanılarak yapıldı. CTRP5 ile HOMA-IR arasındaki ilişki lineer regresyon modelinde incelendi. Modele bağımlı değişken olarak HOMA-IR alındı. CTRP5, yaş, BMI, hs-CRP ve lipidler modele bağımsız değişken olarak dahil edildi. Araştırmamızda istatistiksel olarak $P < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Tablo 5. Demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Değişkenler	T2DM n=40	Controls n=40	P ^a
Yaş, yıl	52.25 ± 6.55	50.85 ± 8.67	0.426
Cinsiyet, K/E	24/16	26/14	0.818
BMI, kg/m ²	28.64 ± 3.50	28.22 ± 3.11	0.571
Bel çevresi, cm	100.05 ± 10.66	94.87 ± 10.66	0.030*
SKB, mmHg	119.82 ± 20.34	120.50 ± 16.97	0.872
DKB mmHg	78.75 ± 12.15	77.37 ± 9.80	0.579
Glukoz, mg/dl	154.52 ± 78.63	91.70 ± 9.08	<0.001*
OGTT 2.sa, mg/dl	228.00 ± 33.11	118.28 ± 14.07	<0.001*
Insulin, µIU/ml	9.17 ± 4.48	6.92 ± 3.26	<0.001*
HbA1C, %	8.91 ± 2.64	5.39 ± 0.28	<0.001*
Üre, mg/dl	27.98 ± 6.43	27.05 ± 6.42	0.522
Kreatinin, mg/dl	0.82 ± 0.14	0.88 ± 0.18	0.108
AST U/L	21.92 ± 10.85	20.35 ± 3.97	0.396
ALT U/L	26.41 ± 14.37	20.41 ± 6.93	0.021*
TSH, uIU/mL	1.59 ± 1.07	1.72 ± 1.12	0.590
Total kolesterol, mg/dl	228.37 ± 45.56	218.37 ± 39.70	0.326
Trigliserit, mg/dl	177.70 ± 101.02	142.85 ± 55.72	0.060
LDL-C, mg/dl	158.90 ± 36.10	139.57 ± 42.88	0.032*
HDL-C, mg/dl	46.65 ± 9.64	62.62 ± 23.19	0.005*
Hs-CRP mg/l	5.59 ± 3.52	3.60 ± 2.60	0.007*
HOMA-IR	4.07 ± 2.10	1.57 ± 0.72	<0.001*
KIM kalınlığı, mm	0.73 ± 0.20	0.64 ± 0.19	0.045*
CTRP5, ng/ml	94.55 ± 28.70	76.02 ± 27.22	0.004*

ALT:Alanin Transaminaz,AST:Aspartat Transaminaz,,BMI:vücut kitle indeksi, DKB:Diastolik kan basıncı , HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein,Hs-CRP:yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein,HOMA-IR: Homeostasis Model Assesment-Insulin Resistance, KIM:Karatid İntima Media, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol,OGTT: oral glukoz tolerans testi, SKB:Sistolik Kan Basıncı ,TSH:Tiroid stimulan hormon

Veriler ortalama ve standart sapma olarak verildi. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Yeni tanı diyabetik hastalar ile kontrol grubundaki bireylerin demografik ve laboratuvar verileri karşılaştırmalı olarak Tablo 5 de gösterilmiştir.

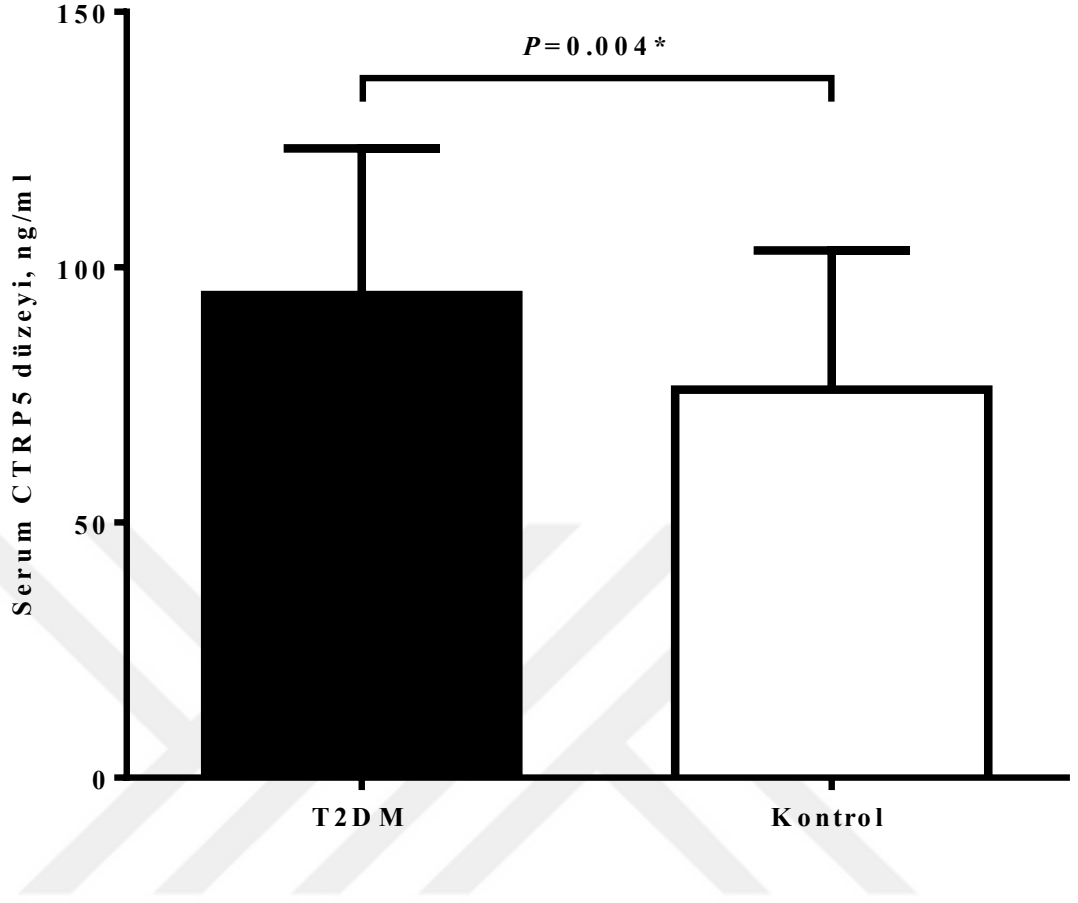
Yeni tanı diyabetik hastalar ile kontrol grubundaki bireylerin arasında yaş, cinsiyet ve BMI açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Açlık kan şekeri (Tip2 DM=154.52 ± 78.63 mg/dl, Kontrol= 91.70 ± 9.08mg/dl, p=<0.001*), serum insülin düzeyi (Tip2 DM=9.17 ± 4.48 µIU/ml, Kontrol=6.92 ± 3.26 µIU/ml, p=<0.001*) HOMA-IR (Tip2 DM=4.07 ± 2.10, Kontrol=1.57 ± 0.72, p=<0.001*), KİM kalınlığı (Tip2 DM=0.73 ± 0.20 mm, Kontrol= 0.64 ± 0.19 mm , p=0.045*), hs-CRP (Tip2 DM=5.59 ± 3.52 mg/l, Kontrol=3.60± 2.60 mg/l, p=0.007*) yeni tanı diyabetik hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.

Diyabetik bireylerde bel çevresi kalınlığı kontrol grubundaki bireylere göre (Tip 2 DM=100.05 ±10.66, Kontrol=94.87 ± 10.66, p=0.030*) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek saptandı.

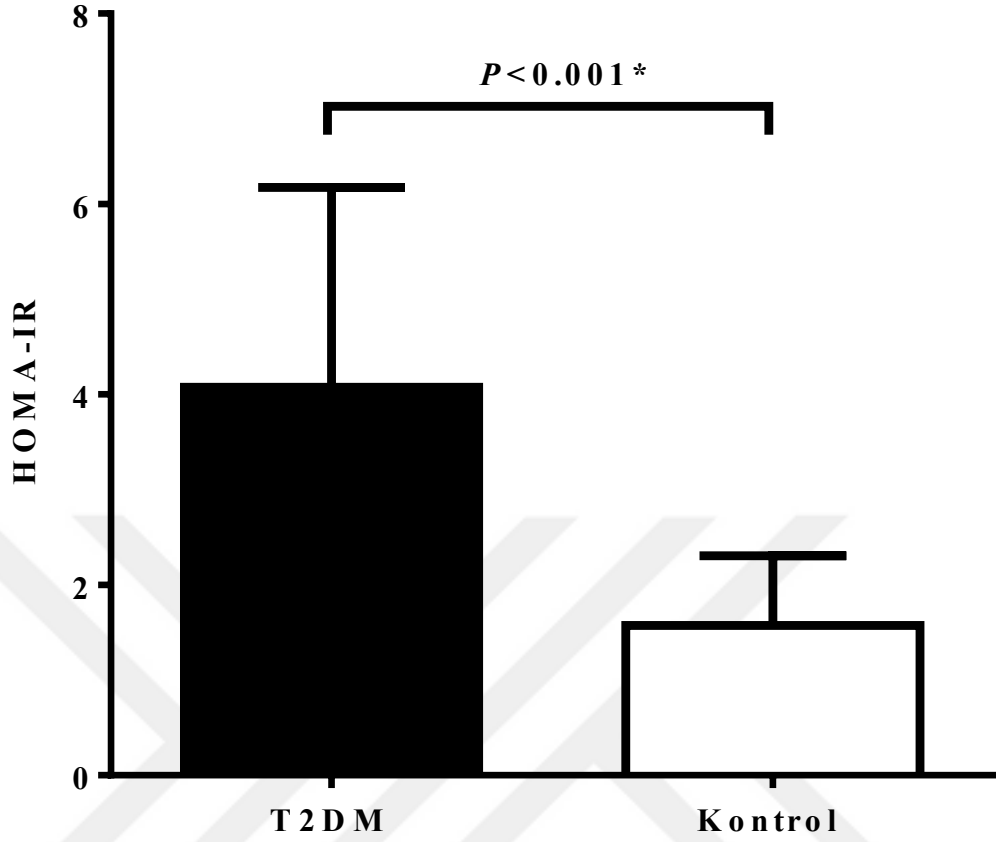
Diyabetik hastalarda LDL kolesterol düzeyi (Tip2 DM= 158.90 ± 36.10 mg/dl, Kontrol=139.57 ± 42.88mg/dl, p=0.032*) istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı, HDL kolesterol düzeyi ise (Tip2 DM= 46.65 ± 9.64 mg/dl, Kontrol= 62.62 ± 23.19 mg/dl, p=0.005*) ise istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı.

Serum CTRP5 düzeyi ise yeni tanı diyabetik hastalarda kontrol grubundaki bireylere göre (Tip 2 DM =94.55 ± 28.70 ng/ml, Kontrol=76.02 ± 27.22 ng/ml ,p=0.004*) istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.



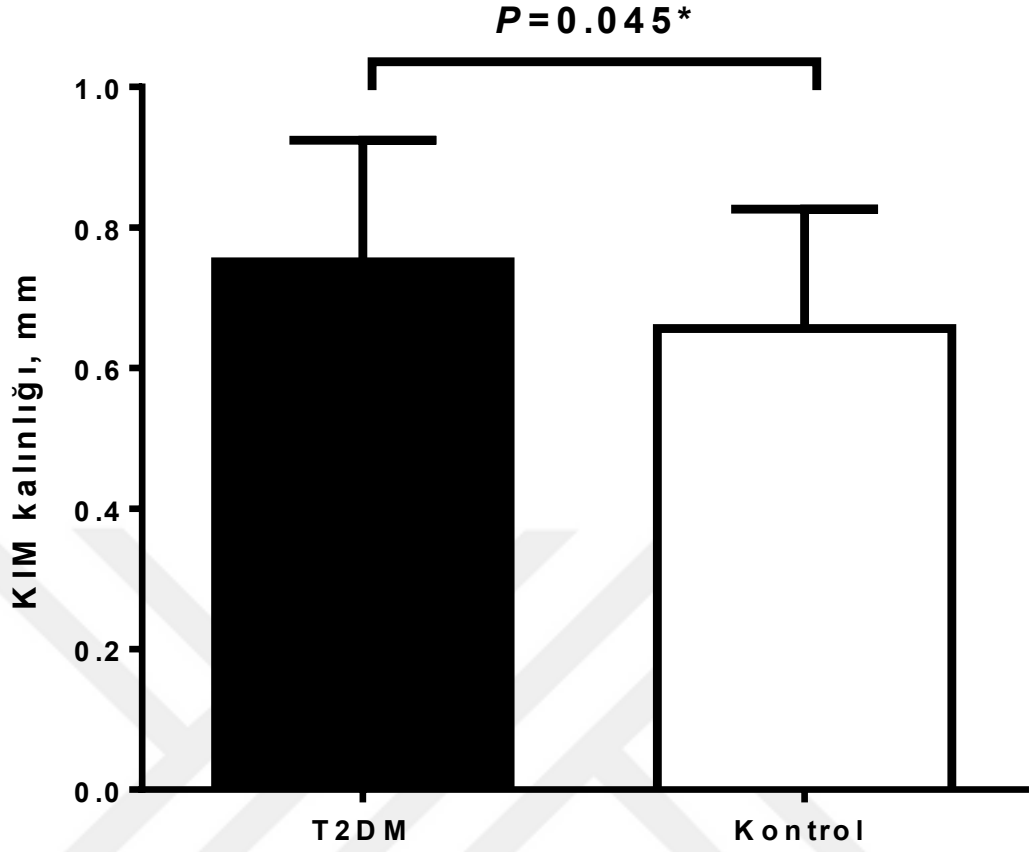
Şekil 5: Yeni tanı tip 2 DM olan hastalar ile kontrol grubundaki normoglisemik bireylerin CTRP5 düzeyinin bağımsız değişkenlerde t testi kullanılarak karşılaştırılması

Serum CTRP5 düzeyi ise yeni tanı diyabetik hastalarda kontrol grubundaki bireylere göre (Tip 2 DM =94.55 ± 28.70 ng/ml, Kontrol=76.02 ± 27.22 ng/ml , $P=0.004^*$) istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.



Şekil 6: Yeni tanı tip 2 DM olan hastalar ile kontrol grubundaki normoglisemik bireylerin HOMA-IR bağımsız değişkenlerde t testi kullanılarak karşılaştırılması

HOMA-IR ise yeni tanı diyabetik hastalarda kontrol grubundaki bireylere göre (Tip2 DM=4.07 ± 2.10, Kontrol=1.57 ± 0.72, $P= <0.001^*$), istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.



Şekil 7. Yeni tanı tip 2 DM olan hastalar ile kontrol grubundaki normoglisemik bireylerin karotis intima media kalınlıklarınının bağımsız değişkenlerde t testi kullanılarak karşılaştırılması

Serum KIM kalınlığı ise yeni tanı diyabetik hastalarda kontrol grubundaki bireylere göre (Tip2 DM=0.73 ± 0.20 mm, Kontrol= 0.64 ± 0.19 mm, $P=0.045^*$) istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.

4.1 Korelasyon analizi

CTRP5 ile diğer değişkenler arasındaki ilişki Pearson's korelasyon analizi kullanılarak değerlendirildi (tablo 6).

Tablo 6 . CTRP5 düzeyi ile metabolik değişkenler arasındaki korelasyon analizi

	CTRP5			
	T2DM		Kontrol	
	r	P	r	P
Yaş	0.091	0.421	0.103	0.342
VKİ	0.256	0.026*	0.178	0.033*
Bel çevresi	0.364	0.011*	0.210	0.028*
Sistolik kan basıncı	0.124	0.264	0.133	0.253
Diastolik kan basıncı	0.146	0.532	0.136	0.352
Karotid intima media kalınlığı	0.256	0.041*	0.142	0.045*
İnsulin	0.575	<0.001*	0.289	0.015*
Açlık plazma glikozu	0.362	0.009*	0.214	0.021*
HOMA-IR	0.468	0.003*	0.317	0.012*
HgbA1c	0.213	0.072	0.164	0.156
2.saat glikoz	0.255	0.275	0.216	0.421
hs-CRP	0.221	0.022*	0.169	0.037*
Total kolesterol	0.146	0.054	0.109	0.062
LDL-kolesterol	0.143	0.157	0.164	0.245
HDL-kolesterol	-0.167	0.042*	-0.117	0.046*
Trigliserid	0.298	0.038*	0.198	0.045*

$P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. r: Pearson's korelasyon katsayısı
ALT: Alanin Transaminaz, AST: Aspartat Transaminaz, BMI: vücut kitle indeksi, DKB: Diastolik kan basıncı, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein, Hs-CRP: yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein, HOMA-IR: Homeostasis Model Assesment-Insulin Resistance, KİM: Karotid İntima Media, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, OGTT: oral glukoz tolerans testi, SKB: Sistolik Kan Basıncı, TSH: Tiroid stimulan hormon

Araştırmamızda serum CTRP5 ile diğer parametreler arasındaki ilişki varlığı Pearson's korelasyon analizi kullanılarak değerlendirildi.

CTRP5 düzeyi ile BMI ve bel çevresi kalınlığı arasında hem diyabetik hem de kontrol grubunda ki bireylerde istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönde bir ilişki saptandı.

Ayrıca açlık kan glikozu, insulin ve HOMA-IR düzeyi ile CTRP 5 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde bir ilişki saptandı. Fakat HgbA1C ve 2.saat OGTT ile CTRP5 arasında bir ilişki saptanmadı.

Ayrıca KİMT ve hs-CRP ile CTRP5 arasında anlamlı pozitif yönde bir ilişki saptandı.

Lipid parametrelerinden trigliserid ile CTRP5 arasında pozitif yönde, HDL ile CTRP5 arasında ise negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Total kolesterol ve LDL kolesterol ile bir ilişki saptanmadı.

Yaş ve kan basınçları ile CTRP5 arasında bir ilişki saptanmadı.

4.2 Regresyon analizi

Tablo 7. CTRP5 ile HOMA-IR arasındaki ilişkinin multiple-linear regresyon analizi ile gösterilmesi

	β	95% GA		<i>P</i>
		Alt sınır	Üst sınır	
CTRP5	0.415	0.198	0.632	0.009*
CTRP5 + yaş + BMI	0.374	0.174	0.574	0.012*
CTRP5 + yaş +BMI +hs-CRP	0.335	0.185	0.485	0.019*
CTRP5 + yaş +BMI +hs-CRP + lipidler	0.319	0.181	0.458	0.021*

GA: Güven aralığı. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BMI:vücut kitle indeksi, Hs-CRP: yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein, HOMA-IR: Homeostasis Model Assesment-Insulin Resistance.

CTRP5 ile insulin direnci göstergesi HOMA-IR arasında bağımız bir ilişki saptandı.

5. TARTIŞMA

Diyabet toplumda yaygın olarak görülen bir sağlık sorunu olmasına rağmen hastalığın fizyopatolojisi tam olarak bilinmemektedir. Ancak yağ dokusundan salgılanan sitokinlerin fizyopatolojide rol oynadığı ve diyabetik hastalarda kan şekeri regülasyonu üzerine olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir. Yeni tanımlanan bir adipokin olan CTRP5 ile ilgili yapılan prelinik araştırmalarda CTRP5'in glukoz ve lipid metabolizması ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Bizde araştırmamızda yeni tanı diyabetik hastalarda CTRP5 düzeyini inceledik. CTRP5 düzeyini yeni tanı diyabetik hastalarda kontrol grubundaki bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek saptadık. CTRP5'in metabolik değerlerle ilişkisini incelediğimizde ise; CTRP5 ile BMI, bel çevresi, hs-CRP ile insulin direncinin indirekt bir göstergesi olan HOMA-IR arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu korelasyon analizinde görüldü. Ayrıca CTRP5'in karotis intima media kalınlığı ve trigliserid ile pozitif yönde, HDL kolesterol ile ise negatif yönde bir ilişki saptandı. CTRP5 ile HOMA-IR arasındaki ilişki lineer regresyon analizinde incelendi ve modele bu ilişki üzerinde karıştırıcı faktör olabilecek olası değişkenler eklendi. Analizin sonucunda CTRP5 düzeyi ile HOMA-IR arasındaki ilişkinin diğer değişkenlerden bağımsız olarak devam ettiği saptandı. Bu veri bize diyabetik hastalarda artmış CTRP5 düzeyinin insülin direnci gelişiminde etkili olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca CTRP5 ile kardiovasküler risk belirteci olan karotis intima media arasında pozitif yönde bir ilişki saptandı. Araştırmamızda CTRP5'in BMI, hs-CRP, karotis intima media kalınlığı ve lipidler gibi metabolik ve kardiovasküler değerler ile saptadığımız ilişkilerden dolayı potansiyel olarak CTRP5'in diyabetin gelişiminde ve komplikasyonlarının fizyopatolojisinde rol oynama ihtimali olduğunu düşünüyoruz.

CTRP5 yeni tanımlanan bir adipokindir. Yapılan yeni araştırmalarda diğer CTRP ailesinin diğer üyeleri gibi CTRP5'inde metabolik yolaklarda etkili olduğu saptanmıştır (92). Xia Lei ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, insanlarda obezitede CTRP5'in adipositlerden salınmasında değişiklik olup olmadığını göstermek amacıyla subkutanöz ve viseral yağ dokularındaki mRNA düzeyleri ölçülmüş. Subkutanöz yağ dokusunda CTRP5 ekspresyonunun BMI ile pozitif korelasyon gösterdiği görülmüştür. Obez diyabetik olmayan ve obez diyabetiklerde zayıf kontrollerine göre subkutanöz yağ dokusunda belirgin CTRP5 ekspresyonunda

artış saptanmıştır (9). Ayrıca bir diğer araştırmada da benzer sonuçlar saptanmıştır; obez Pima Kızılderilileri ile yapılan çalışmada subkutanöz adipoz dokuda CTRP5 ekspresyonunda artış olduğu bildirilmiştir. Çalışmada obez bireylerde hem diyabetik olan hem de olmayanlarda CTRP5 ekspresyonunun BMI ile pozitif korelasyon gösterdiği görülmüştür (108). Bizim araştırmamızda CTRP5 düzeyi ile BMI ve bel çevresi kalınlığı arasında hem diyabetik hem de kontrol grubunda ki bireylerde istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönde bir ilişki saptadık.

Fareler üzerinde yapılan bir prelinik araştırmada; CTRP5 eksikliği olan fareler ile CTRP5 eksikliği olmayan farelere yüksek yağlı diyet verilerek beslenmeleri sağlanmış ve araştırmanın sonunda CTRP5 ekspresyonu olan farelerde daha fazla kilo aldığı görülmüştür. Ayrıca araştırmada CTRP5 eksikliği olan farelerde hayatı boyunca insülin duyarlılığının CTRP5 eksikliği olmayan farelere göre daha iyi olduğu görülmüştür. Farelerin takiplerinde benzer şekilde kan glukozunda CTRP5 eksikliği olan farelerde daha düşük seyrettiği görülmüştür. Araştırmada CTRP5 eksikliği olan farelerde karaciğer yağlanması CTRP5 sekresyonu olan farelere göre daha az saptandı. Ayrıca CTRP5 eksikliği olan farelerde hepatik trigliserid sentezinde yer alan genlerin(Agpat, Gpat ve Dgat) sentezinin ve hepatik trigliserid içeriğinin azaldığı görülmüştür. Ancak karaciğerin kolesterol düzeylerinde iki grup arasında bir farklılık saptanmamıştır (9). Bizim çalışmamızda ise; CTRP5 ile insülin direncinin indirekt bir göstergesi olan HOMA-IR arasında diğer değişkenlerden bağımsız doğrusal bir ilişki olduğu lineer regresyon analizinde görüldü. Ayrıca araştırmamızda CTRP5 ile serum trigliserid arasında pozitif yönde, HDL kolesterol ile ise negatif yönde bir korelasyon olduğu saptandı.

Ayrıca araştırmamızda CTRP5'in metabolik etkilerinden farklı olarak, CTRP5 ile karotis intima media kalınlığı arasında pozitif yönde bir ilişki bulduk. Karotis intima media kalınlığı kardivasküler riski değerlendirmede kullanılan non-invaziv bir metoddur (110). Literatürde CTRP ailesi ile karotis intima media arasında ilişkiyi inceleyen bir araştırma bulunmamaktadır. Bizim araştırmamız CTRP ailesinden olan CTRP5'in karotis media ile ilişkisini inceleyen ilk araştırmadır. Ayrıca araştırmamızda bir diğer kardiovasküler belirteç olan hs-CRP ile CTRP5 arasında

doğrusal bir ilişki olduğu saptandı. Bu veriler bize CTRP5'in kardiovasküler patolojiler ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Araştırmamızın limitasyonu ise; kesitsel araştırmalarda elde edilen veriler her zaman için neden sonuç ilişkisini yansıtmaz. Bulunan bu ilişkinin doğruluğu ancak ileriye yönelik kohort çalışmaları ile net olarak ifade edilebilir.

Sonuç olarak araştırmamızda yeni tanı diyabetik hastalarda CTRP5 düzeyi kontrol grubundaki bireylere göre yüksek saptadık. Yaptığımız ileri analizlerde CTRP5 düzeyi ile insülin direnci arasında diğer değişkenlerden bağımsız doğrusal bir ilişki saptadık. Ayrıca karotis intima media kalınlığı, hs-CRP ve BMI gibi kardio-metabolik parametreler ile CTRP5 arasında pozitif korelasyon saptadık. Bu veriler bize CTRP5'in diyabetin gelişiminde ve yanısıra kardio-metabolik komplikasyonlarında gelişiminde etkili olma potansiyelinin olduğunu düşündürmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2017- Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği
2. Satman I, Salman S. (2011). Diabetes epidemic in Turkey: Results of the second population-based survey of diabetes and risk characteristics in Turkey (TURDEP-II). *Diabetologia*, 54, S140. Retrieved from <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord%7B%7Dfrom=export%7B%7Ddid=L70562469%5C%5Chttp://dx.doi.org/10.1007/s00125-011-2276-4>
3. Guariguata, L., Whiting, D. R., Hambleton, I., Beagley, J., Linnenkamp, U., & Shaw, J. E. (2014). Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 103(2), 137–149. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.11.002>
4. International Diabetes Federation (IDF). (2015). *IDF Diabetes Atlas 7th edition*. *idf.org*. <https://doi.org/10.1289/image.ehp.v119.i03>
5. Cossio, M. L. T., Giesen, L. F., Araya, G., Pérez-Cotapos, M. L. S., VERGARA, R. L., Manca, M., Hérítier, F. (2015). Harrison's Principles of Internal Medicine-19th Edition. In *Harrison's Principles of Internal Medicine-19th Edition* (Vol. XXXIII, pp. 1842–3). <https://doi.org/10.1007/s13398-014-0173-7.2>
6. Theodore A. Kotchen. (2015). *Harrisons Principle of Internal Medicine 18th Edition*. *Harrisons principles of Internal Medicine*. <https://doi.org/10.1016/B978-141604485-7.50022-6>
7. Wass, J., Owen, K., & Turner, H. (2014). *Oxford Handbook of Endocrinology and Diabetes*. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/med/9780199644438.001.0001>

8. Emamgholipour, S., Moradi, N., Beigy, M., Shabani, P., Fadaei, R., Poustchi, H., & Doosti, M. (2015). The association of circulating levels of complement-C1q TNF-related protein 5 (CTRP5) with nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: a case-control study. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 7(1), 108. <https://doi.org/10.1186/s13098-015-0099-z>

9. Lei, X., Rodriguez, S., Petersen, P. S., Seldin, M. M., Bowman, C. E., Wolfgang, M. J., & Wong, G. W. (2016). Loss of CTRP5 improves insulin action and hepatic steatosis. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 310(11), E1036-52. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00010.2016>

10. Fallis, A. (2016). *WILLIAMS Textbook of ENDOCRINOLOGY*. Elsevier. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>

11. Facts, F., & Diabetes, O. N. (2011). National Diabetes Fact Sheet. *Centers for Disease Control and Prevention; U.S. Department of Health and Human Services, CS217080A*(Division of Diabetes Translation), 1–12. <https://doi.org/Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States, 2011. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control>

12. Walker, B. R. (2014). Davidson’s Principles and Practice of Medicine. In *Davidson’s Principles and Practice of Medicine*.

13. American Diabetes Association. (2017). Standards of Medical Care in Diabetes - 2017. *Diabetes Care*, 40(Supplement 1), S33–S43. <https://doi.org/10.2337/dc16-S003>

14. Goldman, L., & Shafer I, A. (2016). *Goldman-Cecil Medicine*. *Goldman’s Cecil Medicine*. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-1604-7.00600-X>

15. Rich, R. (2013). *Clinical immunology*. *Clinical immunology*. <https://doi.org/10.1080/01422419908228843>

16. Palmer, J., Asplin, C., Clemons, P., Lyen, K., Tatpati, O., Raghu, P., & Paquette, T. (1983). Insulin antibodies in insulin-dependent diabetics before insulin treatment. *Science (New York, N.Y.)*, 222(4630), 1337–9. <https://doi.org/10.1126/science.6362005>
17. Achenbach, P., Bonifacio, E., Koczwara, K., & Ziegler, A. G. (2005). Natural history of type 1 diabetes. *Diabetes*, 54 Suppl 2(0012–1797 (Print)), S25–S31. https://doi.org/54/suppl_2/S25 [pii]
18. Koczwara, K., Bonifacio, E., & Ziegler, A. G. (2004). Transmission of Maternal Islet Antibodies and Risk of Autoimmune Diabetes in Offspring of Mothers with Type 1 Diabetes. *Diabetes*, 53(1), 1–4. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.1.1>
19. Kahn, S. E., Cooper, M. E., & Del Prato, S. (2014). Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: Perspectives on the past, present, and future. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62154-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62154-6)
20. Paolisso, G., Tagliamonte, M. R., Rizzo, M. R., & Giugliano, D. (1999). Advancing age and insulin resistance: New facts about an ancient history. *European Journal of Clinical Investigation*. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.1999.00522.x>
21. Kasuga, M. (2006). Insulin resistance and pancreatic ?? cell failure. *Journal of Clinical Investigation*. <https://doi.org/10.1172/JCI29189>
22. Anderson, J. W., Kendall, C. W. C., & Jenkins, D. J. a. (2003). Importance of weight management in type 2 diabetes: review with meta-analysis of clinical studies. *Journal of the American College of Nutrition*, 22(5), 331–9. <https://doi.org/10.1080/07315724.2003.10719316>
23. Haffner, S. M., Lehto, S., Rönnemaa, T., Pyörälä, K., & Laakso, M. (1998). Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *The New*

England Journal of Medicine, 339(4), 229–34.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199807233390404>

24. Semenkovich, C. F. (2006). Review series Insulin resistance and atherosclerosis. *The Journal of Clinical Investigation*, 116(7), 1813–1822.
<https://doi.org/10.1172/JCI29024>. Dyslipidemia
25. Buchanan, T. A., Xiang, A. H., & Page, K. A. (2012). Gestational diabetes mellitus: risks and management during and after pregnancy. *Nature Reviews Endocrinology*, 8(11), 639–649. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.96>
26. Garg, A. (2000). Lipodystrophies. *Am J Med*, 108(2), 143–152. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11126308
27. Haas, L.Maryniuk, L.Beck, J.Cox, C.E.Duker, P.Edwards, L., et al. (2014). National standards for diabetes self-management education and support. *Diabetes Care*, 37 Suppl 1(January), 1630–1637. <https://doi.org/10.2337/dc14-S144>
28. Turner, R. (1998). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 352(9131), 837–853.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07019-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07019-6)
29. Holman, R. R., Paul, S. K., Bethel, M. A., Matthews, D. R., & Neil, H. A. (2008). 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 359(15), 1577–1589. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806470>
30. Gerstein, H. C., Miller, M. E., Byington, R. P., Goff Jr., D. C., Bigger, J. T., Buse, J. B., ... Friedewald, W. T. (2008). Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 358(24), 2545–2559.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802743>

31. The, A. C. G. (2008). Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 358(24), 2560–2572. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802987>
32. Duckworth, W., Abaira, C., Moritz, T., Reda, D., Emanuele, N., Reaven, P. D., ... Huang, G. D. (2009). Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 360(2), 129–139. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808431>
33. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. (1993). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine*, 329(14), 977–86. <https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291401>
34. Turner, R. (1998). Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*, 352(9131), 854–865. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07037-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07037-8)
35. Laine, C., Williams, S., Turner, B. J., & Wilson, J. F. (2010). Diabetic Ketoacidosis. *Annals of Internal Medicine*, 152(1), ITC1-1. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-152-1-201001050-01001>
36. Parrillo, J. E., & Dellinger, R. P. (2008). *Critical care medicine: Principles of diagnosis and management in the adult*. *Critical Care Medicine: Principles of Diagnosis and Management in the Adult*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-04841-5.X5001-8>
37. Krzymień, J., & Karnafel, W. (2013). Lactic acidosis in patients with diabetes. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, 123(3), 91–97. <https://doi.org/10.1188/14.CJON.592-594>

38. Seaquist, E. R., Anderson, J., Childs, B., Cryer, P., Dagogo-Jack, S., Fish, L., ... Vigersky, R. (2013). Hypoglycemia and diabetes: A report of a workgroup of the American diabetes association and the endocrine society. *Diabetes Care*. <https://doi.org/10.2337/dc12-2480>
39. Kumar, P., & Clark, M. L. (2012). *Kumar and Clark's Clinical Medicine, 9th Edition*. ELSEVIER SAUNDERS. Retrieved from http://books.google.fr/books/about/Kumar_Clark_s_Clinical_Medicine.html?id=F0xLPgAACAAJ&redir_esc=y
40. Rask-Madsen, C., & King, G. L. (2013). Vascular complications of diabetes: Mechanisms of injury and protective factors. *Cell Metabolism*. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.11.012>
41. Kihara, M., Schmelzer, J. D., Poduslo, J. F., Curran, G. L., Nickander, K. K., & Low, P. a. (1991). Aminoguanidine effects on nerve blood flow, vascular permeability, electrophysiology, and oxygen free radicals. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 88(14), 6107–11. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=52031&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
42. Jameson, L. (2010). *Harrison's Endocrinology*. *Harrison's endocrinology*. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20010316\)40:6<9823::AID-ANIE9823>3.3.CO;2-C](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20010316)40:6<9823::AID-ANIE9823>3.3.CO;2-C)
43. Ferris, F. L. (1993). How Effective Are Treatments for Diabetic Retinopathy? *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 269(10), 1290. <https://doi.org/10.1001/jama.1993.03500100088034>
44. Young, M. J., Boulton, A. J., MacLeod, A. F., Williams, D. R., & Sonksen, P. H. (1993). A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia*, 36(2), 150–4. <https://doi.org/10.1007/BF00400697>

45. Dyck, P. J., Kratz, K. M., Karnes, J. L., Litchy, W. J., Klein, R., Pach, J. M., ... Service, F. J. (1993). The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*, *43*(4), 817–24. <https://doi.org/10.1212/WNL.43.4.817>
46. Gilbertson, D. T., Liu, J., Xue, J. L., Louis, T. a, Solid, C. a, Ebben, J. P., & Collins, A. J. (2005). Projecting the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2015. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, *16*(12), 3736–3741. <https://doi.org/10.1681/ASN.2005010112>
47. Mogensen, C. E., Christensen, C. K., & Vittinghus, E. (1983). The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes*. <https://doi.org/10.2337/diab.32.2.S64>
48. De Zeeuw, D., Remuzzi, G., Parving, H. H., Keane, W. F., Zhang, Z., Shahinfar, S., ... Brenner, B. M. (2004). Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: Lessons from RENAAL. *Kidney International*, *65*(6), 2309–2320. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00653.x>
49. Quiroga, B., Arroyo, D., & De Arriba, G. (2015). Present and future in the treatment of diabetic Kidney Disease. *Journal of Diabetes Research*. <https://doi.org/10.1155/2015/801348>
50. Recommendations, C. P. (2015). Standards of medical care in diabetes???2015 abridged for primary care providers. *Clinical Diabetes*, *33*(2), 97–111. <https://doi.org/10.2337/diaclin.33.2.97>
51. Sibal, L., Agarwal, S. C., & Home, P. D. (2011). Carotid intima-media thickness as a surrogate marker of cardiovascular disease in diabetes. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S8540>

52. Jacoby, D. S., Mohler III, E. R., & Rader, D. J. (2004). Noninvasive atherosclerosis imaging for predicting cardiovascular events and assessing therapeutic interventions. *Current Atherosclerosis Reports*, 6(1), 20–6. <https://doi.org/10.1007/s11883-004-0112-8>
53. Crouse, J. R., Tang, R., Espeland, M. A., Terry, J. G., Morgan, T., & Mercuri, M. (2002). Associations of extracranial carotid atherosclerosis progression with coronary status and risk factors in patients with and without coronary artery disease. *Circulation*, 106(16), 2061–2066. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000033833.54884.34>
54. Espeland, M. A., Craven, T. E., Riley, W. A., Corson, J., Romont, A., & Furberg, C. D. (1996). Reliability of longitudinal ultrasonographic measurements of carotid intimal-medial thicknesses. Asymptomatic Carotid Artery Progression Study Research Group. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 27(3), 480–485. <https://doi.org/10.1161/01.STR.27.3.480>
55. Atkinson, M. A., Eisenbarth, G. S., & Michels, A. W. (2014). Type 1 diabetes. *Lancet*, 383(9911), 69–82. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60591-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60591-7)
56. Wu, Y.-L., Ding, Y.-P., Gao, J., Tanaka, Y., & Zhang, W. (2013). Risk factors and primary prevention trials for type 1 diabetes. *International Journal of Biological Sciences*, 9(7), 666–79. <https://doi.org/10.7150/ijbs.6610>
57. Michels, A., Zhang, L., Khadra, A., Kushner, J. A., Redondo, M. J., & Pietropaolo, M. (2015). Prediction and prevention of type 1 diabetes: Update on success of prediction and struggles at prevention. *Pediatric Diabetes*. <https://doi.org/10.1111/pedi.12299>
58. Portero McLellan, K. C., Wyne, K., Villagomez, E. T., & Hsueh, W. A. (2014). Therapeutic interventions to reduce the risk of progression from prediabetes to type 2 diabetes mellitus. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S39564>

59. Crandall, J. P., Knowler, W. C., Kahn, S. E., Florez, J. C., Bray, G. A., Haffner, S. M., ... Nathan, D. M. (2008). The prevention of type 2 diabetes. *Natural Clinical Practice Endocrinology Metabolism*, 4(7), 382–393. <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0843>.The
60. Carr, S. M., Lhussier, M., Forster, N., Geddes, L., Deane, K., Pennington, M., ... Hildreth, A. (2011). An evidence synthesis of qualitative and quantitative research on component intervention techniques, effectiveness, cost-effectiveness, equity and acceptability of different versions of health-related lifestyle advisor role in improving health. *Health Technology Assessment*, 15(9), 1–284. <https://doi.org/10.3310/hta15090>
61. Walker, E. A., Molitch, M., Kramer, M. K., Kahn, S., Ma, Y., Edelstein, S., ... Crandall, J. (2006). Adherence to preventive medications: Predictors and outcomes in the diabetes prevention program. *Diabetes Care*, 29(9), 1997–2002. <https://doi.org/10.2337/dc06-0454>
62. Buchanan, T. a, Xiang, A. H., Peters, R. K., Kjos, S. L., Marroquin, A., Goico, J., ... Azen, S. P. (2002). Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. *Diabetes*, 51(9), 2796–2803. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.9.2796>
63. Choe, S. S., Huh, J. Y., Hwang, I. J., Kim, J. I., & Kim, J. B. (2016). Adipose tissue remodeling: Its role in energy metabolism and metabolic disorders. *Frontiers in Endocrinology*. <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00030>
64. Chawla, A., Nguyen, K. D., & Goh, Y. P. (2011). Macrophage-mediated inflammation in metabolic disease. *Nat Rev Immunol*, 11(1474–1741 (Electronic)), 738–749. <https://doi.org/nri3071> [pii]r10.1038/nri3071

65. Makki, K., Froguel, P., & Wolowczuk, I. (2013). Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. *ISRN Inflammation*, 2013, 139239. <https://doi.org/10.1155/2013/139239>
66. Huh, J. Y., Park, Y. J., Ham, M., & Kim, J. B. (2014). Crosstalk between adipocytes and immune cells in adipose tissue inflammation and metabolic dysregulation in obesity. *Mol Cells*, 37(5), 365–371. <https://doi.org/10.14348/molcells.2014.0074>
67. Lee, Y. S., Li, P., Huh, J. Y., Hwang, I. J., Lu, M., Kim, J. I., ... Kim, J. B. (2011). Inflammation is necessary for long-term but not short-term high-fat diet-induced insulin resistance. *Diabetes*, 60(10), 2474–2483. <https://doi.org/10.2337/db11-0194>
68. Wellen, K. E., & Hotamisligil, G. S. (2005). Inflammation, stress, and diabetes. *Journal of Clinical Investigation*. <https://doi.org/10.1172/JCI200525102>
69. Medzhitov, R., & Janeway, C. (2000). Innate immunity. *The New England Journal of Medicine*, 343(5), 338–344. <https://doi.org/10.1073/pnas.1115166109>
70. Bilan, P. J., Samokhvalov, V., Koshkina, A., Schertzer, J. D., Samaan, M. C., & Klip, A. (2009). Direct and macrophage-mediated actions of fatty acids causing insulin resistance in muscle cells. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 115(4), 176–90. <https://doi.org/10.1080/13813450903079314>
71. Hotamisligil, G. S. (2006). Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 444(December), 860–867. <https://doi.org/10.1038/nature05485>
72. Sjöholm, Å., & Nyström, T. (2006). Inflammation and the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. <https://doi.org/10.1002/dmrr.568>

73. Castrillo, A., Joseph, S. B., Vaidya, S. A., Haberland, M., Fogelman, A. M., Cheng, G., & Tontonoz, P. (2003). Crosstalk between LXR and Toll-like receptor signaling mediates bacterial and viral antagonism of cholesterol metabolism. *Molecular Cell*, *12*(4), 805–816. [https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(03\)00384-8](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(03)00384-8)
74. Fernández-Real, J. M., & Pickup, J. C. (2008). Innate immunity, insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2007.10.004>
75. Pickup, J. C., & Crook, M. A. (1998). Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia*. <https://doi.org/10.1007/s001250051058>
76. Steel, D. M., & Whitehead, a. S. (1994). The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunology Today*, *15*(2), 81–88. [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(94\)90138-4](https://doi.org/10.1016/0167-5699(94)90138-4)
77. Gewurz, H., Zhang, X. H., & Lint, T. F. (1995). Structure and function of the pentraxins. *Current Opinion in Immunology*. [https://doi.org/10.1016/0952-7915\(95\)80029-8](https://doi.org/10.1016/0952-7915(95)80029-8)
78. Dehghan, A., Kardys, I., De Maat, M. P. M., Uitterlinden, A. G., Sijbrands, E. J. G., Bootsma, A. H., ... Witteman, J. C. M. (2007). Genetic variation, C-reactive protein levels, and incidence of diabetes. *Diabetes*, *56*(3), 872–878. <https://doi.org/10.2337/db06-0922>
79. Vassalli, P. (1992). The pathophysiology of tumor necrosis factors. *Annual Review of Immunology*, *10*, 411–452. <https://doi.org/10.1146/annurev.iy.10.040192.002211>
80. Hotamisligil, G. S., Shargill, N. S., & Spiegelman, B. M. (1993). Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science (New York, N.Y.)*, *259*(5091), 87–91. <https://doi.org/10.1126/science.7678183>

81. Hotamisligil, G. S., Arner, P., Caro, J. F., Atkinson, R. L., & Spiegelman, B. M. (1995). Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation*, 95(5), 2409–15. <https://doi.org/10.1172/JCI117936>
82. Badawi, A., Klip, A., Haddad, P., Cole, D. E., Bailo, B. G., El-Soheily, A., & Karmali, M. (2010). Type 2 diabetes mellitus and inflammation: Prospects for biomarkers of risk and nutritional intervention. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 3, 173–186. <https://doi.org/10.2147/DMSOTT.S9089>
83. Fried, S. K., Bunkin, D. A., & Greenberg, A. S. (1998). Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: Depot difference and regulation by glucocorticoid. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83(3), 847–850. <https://doi.org/10.1210/jc.83.3.847>
84. Fain, J. N., Madan, A. K., Hiler, M. L., Cheema, P., & Bahouth, S. W. (2004). Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology*, 145(5), 2273–2282. <https://doi.org/10.1210/en.2003-1336>
85. Bastard, J. P., Maachi, M., Van Nhieu, J. T., Jardel, C., Bruckert, E., Grimaldi, A., ... Hainque, B. (2002). Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 87(5), 2084–2089. <https://doi.org/10.1210/jc.87.5.2084>
86. Maachi, M., Piéroni, L., Bruckert, E., Jardel, C., Fellahi, S., Hainque, B., ... Bastard, J.-P. (2004). Systemic low-grade inflammation is related to both circulating and adipose tissue TNF α , leptin and IL-6 levels in obese women. *International Journal of Obesity*, 28, 993–997. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802718>

87. Bastard, J. P., Jardel, C., Bruckert, E., Blondy, P., Capeau, J., Laville, M., ... Hainque, B. (2000). Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 85(9), 3338–3342. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.9.6839>
88. Nonogaki, K., Fuller, G. M., Fuentes, N. L., Moser, A. H., Staprans, I., Grunfeld, C., & Feingold, K. R. (1995). Interleukin-6 stimulates hepatic triglyceride secretion in rats. *Endocrinology*, 136(5), 2143–2149. <https://doi.org/10.1210/endo.136.5.7720663>
89. Yudkin, J. S., Kumari, M., Humphries, S. E., & Mohamed-Ali, V. (2000). Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: Is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis*. [https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(99\)00463-3](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(99)00463-3)
90. Schwartz, M. W., Woods, S. C., Porte, D., Seeley, R. J., & Baskin, D. G. (2000). Central nervous system control of food intake. *Nature*, 404(6778), 661–671. <https://doi.org/10.1038/35007534>
91. Spiegelman, B. M., & Flier, J. S. (2001). Obesity and the regulation of energy balance. *Cell*, 104(0092–8674 (Print)), 531–543. [https://doi.org/S0092-8674\(01\)00240-9](https://doi.org/S0092-8674(01)00240-9) [pii]
92. Seldin, M. M., Tan, S. Y., & Wong, G. W. (2014). Metabolic function of the CTRP family of hormones. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. <https://doi.org/10.1007/s11154-013-9255-7>
93. Rosen, E. D., & Spiegelman, B. M. (2006). Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature*, 444(7121), 847–853. <https://doi.org/10.1038/nature05483>
94. Trujillo, M. E., & Scherer, P. E. (2006). Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease. *Endocr Rev*, 27(7), 762–778. <https://doi.org/er.2006-0033> [pii]r10.1210/er.2006-0033

95. Friedman, J. M., & Halaas, J. L. (1998). Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*, 395(6704), 763–770. <https://doi.org/10.1038/27376>
96. Deng, Y., & Scherer, P. E. (2010). Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1212, E1–E19. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05875.x>
97. Scherer, P. E. (2006). Adipose tissue: From lipid storage compartment to endocrine organ. In *Diabetes* (Vol. 55, pp. 1537–1545). <https://doi.org/10.2337/db06-0263>
98. Fantuzzi, G. (2005). Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.02.023>
99. Wong, G. W., Wang, J., Hug, C., Tsao, T.-S., & Lodish, H. F. (2004). A family of Acrp30/adiponectin structural and functional paralogs. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(28), 10302–7. <https://doi.org/10.1073/pnas.0403760101>
100. Kishore, U., Gaboriaud, C., Waters, P., Shrive, A. K., Greenhough, T. J., Reid, K. B. M., ... Arlaud, G. J. (2004). C1q and tumor necrosis factor superfamily: Modularity and versatility. *Trends in Immunology*. <https://doi.org/10.1016/j.it.2004.08.006>
101. Schäffler, A., & Buechler, C. (2012). CTRP family: Linking immunity to metabolism. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2011.12.003>
102. Park, S. Y., Choi, J. H., Ryu, H. S., Pak, Y. K., Park, K. S., Lee, H. K., & Lee, W. (2009). C1q tumor necrosis factor ??-related protein isoform 5 is increased in mitochondrial DNA-depleted myocytes and activates AMP-activated protein kinase. *Journal of Biological Chemistry*, 284(41), 27780–27789. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.005611>

103. Kim, M.-J., Lee, W., Park, E.-J., & Park, S.-Y. (2010). Role of hepatocyte nuclear factor-4alpha in transcriptional regulation of C1qTNF-related protein 5 in the liver. *FEBS Letters*, 584(14), 3080–4. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2010.05.049>
104. Ayyagari, R., Mandal, M. N. A., Karoukis, A. J., Chen, L., McLaren, N. C., Lichter, M., ... Sieving, P. A. (2005). Late-onset macular degeneration and long anterior lens zonules result from a CTRP5 gene mutation. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 46(9), 3363–3371. <https://doi.org/10.1167/iovs.05-0159>
105. Wong, G. W., Krawczyk, S. A., Kitidis-Mitrokostas, C., Revett, T., Gimeno, R., & Lodish, H. F. (2008). Molecular, biochemical and functional characterizations of C1q/TNF family members: adipose-tissue-selective expression patterns, regulation by PPAR-gamma agonist, cysteine-mediated oligomerizations, combinatorial associations and metabolic functions. *The Biochemical Journal*, 416(2), 161–77. <https://doi.org/10.1042/BJ20081240>
106. Yang, W. M., & Lee, W. (2014). CTRP5 ameliorates palmitate-induced apoptosis and insulin resistance through activation of AMPK and fatty acid oxidation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 452(3), 715–721. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.08.145>
107. Flehmig, G., Scholz, M., Kl??ting, N., Fasshauer, M., T??njes, A., Stumvoll, M., ... Bl??her, M. (2014). Identification of adipokine clusters related to parameters of fat mass, insulin sensitivity and inflammation. *PLoS ONE*, 9(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099785>
108. Lee, Y. H., Nair, S., Rousseau, E., Allison, D. B., Page, G. P., Tataranni, P. A., ... Permana, P. A. (2005). Microarray profiling of isolated abdominal subcutaneous adipocytes from obese vs non-obese Pima Indians: Increased expression of inflammation-related genes. *Diabetologia*, 48(9), 1776–1783. <https://doi.org/10.1007/s00125-005-1867-3>

109. Lim, S., Choi, S. H., Koo, B. K., Kang, S. M., Yoon, J. W., Jang, H. C., ... Park, K. S. (2012). Effects of aerobic exercise training on C1q tumor necrosis factor α -related protein isoform 5 (myonectin): association with insulin resistance and mitochondrial DNA density in women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 97(1), E88-93. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1743>
110. Darabian S, Hormuz M, Latif MA, Pahlevan S, Budoff MJ. The role of carotid intimal thickness testing and risk prediction in the development of coronary atherosclerosis. Vol. 15, Current atherosclerosis reports. 2013.

