



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL SAĞLIK
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**DİYABETİK RETİNOPATİSİ OLAN TİP 2 DİYABETİKLERDE
RETİNOL BİNDİRİNG PROTEİN-4 DÜZEYİNİN RETİNOPATİ
PROGRESYONU VE VARLIĞI İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Enes ÖZSOY

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2021



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL SAĞLIK
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**DİYABETİK RETİNOPATİSİ OLAN TİP 2 DİYABETİKLERDE
RETİNOL BİNDİRİNG PROTEİN-4 DÜZEYİNİN RETİNOPATİ
PROGRESYONU VE VARLIĞI İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Enes ÖZSOY

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Esma Güldal ALTUNOĞLU

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2021

TEŞEKKÜR

Asistanlığa başladığım ilk günden bu yana; hiçbir konuda desteğini esirgemeyen, karşılaştığım her sorunda yanımda olan, bilgisi, deneyimleri ve sevgisi ile her daim yoluma ışık tutan, her birimizi bir anne şevkati ile kucaklayan sayın hocam Prof. Dr. Esmâ Güldal ALTUNOĞLU 'na ;

Asistanlık eğitim sürecimin başlarında tanıdığım, bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim, her daim araştırma ve öğrenme konusundaki isteği ile bizlere örnek olan emekli eğitim görevlimiz Doç. Dr. Füsun ERDENEN 'e 1.Dahiliye eğitim sorumlusu Doç. Dr. Feray AKBAŞ 'a, 2. Dahiliye eğitim sorumlusu Uzm. Dr. Hayri POLAT 'a, 6.Dahiliye eğitim sorumlusu Fettah SAMETOĞLU 'na, İç hastalıkları eğitim sorumlusu Doç. Dr. Hanife USTA ATMACA 'ya, İç hastalıkları idari sorumlusu Uzm. Dr. Mehmet Emin PİŞKİNPASA 'ya ;

Hastanemiz ve eğitimimize katkılarından dolayı sayın Prof. Dr. Özgür Yiğit'e;

Beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım her daim yanımda olan; Dr. Serhat KARDEŞLER, Dr. Goncagül AKDAĞ UÇAR, Dr. Sena HEKİMOĞLU, Dr. Doğan Can ÇELİK, Dr. Vahit Can ÇAVDAR, Dr. Yalçın GÖKMEN'e, Dr. Veysel Bilgehan BEZİRHAN, eş kıdemim Dr. Efe Yavuz ADEM'e ve dört yıl boyunca birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma;

Sadece bu süreçte değil her daim yanımda olan yol arkadaşım, eşim Diren'e, her zaman her koşulda ve her kararımda yanımda olan, beni ve hekimlik mesleğini her daim el üstünde tutan annem, babam ve kardeşime tüm kalbimle teşekkür ederim.

Dr. Enes ÖZSOY

İstanbul 2021

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No:</u>
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
SUMMARY	xi
1.GİRİŞVE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. DİABETES MELLİTUS.....	2
2.1.1. Tanım- Tarihçe.....	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	2
2.1.3. Semptomları ve Tanı Kriterleri	3
2.1.4. Sınıflandırma.....	5
2.1.5. Tip 2 Diabetes Mellitus.....	7
2.1.5.1. Tip 2 DM’ un Genel Özellikleri.....	7
2.1.5.2. Tip 2 DM’ un Fizyopatolojisi	7
2.1.5.3. Tip 2 DM İçin Risk Faktörleri	8
2.1.5.4. Tip 2 DM’ un Komplikasyonları	9
2.2. KRONİK KOMPLİKASYONLAR	11
2.2.1. Makrovasküler Komplikasyonlar.....	11
2.2.2. Mikrovasküler komplikasyonlar	13
2.2.2.1. Nefropati	13
2.2.2.2. Nöropati	14
2.2.2.3. Retinopati	15
2.2.2.3.1 Diyabetik Retinopatide Tarama	15
2.2.2.3.2 Diyabetik Retinopatide Klinik Değerlendirme	15
2.2.2.3.3 Diyabetik Retinopatide Korunma ve Tedavi.....	16
2.3 RETİNOL BİNDİNG PROTEİN-4	16

2.4 RETİNOL BİNDİNG PROTEİN-4, İNSULİN DİRENCİ VE DİYABETES MELLİTUS	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER.....	22
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ.....	36
7. KAYNAKLAR	37



KISALTMALAR

ACE-İ	: Angiotensin Converting Enzyme İnhibitörü
ADA	: American Diabetes Association
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Transaminaz
APG	: Açlık Plazma Glikozu
ARB	: Angiotensin Reseptör Blokeri
BAG	: Bozulmuş Açlık Glikozu
BGT	: Bozulmuş Glikoz Toleransı
BKI	: Beden Kitle İndeksi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CD14	: Cluster of Differentiation 14
CRP	: C-Reaktif Protein
DCCT	: Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması
DM	: Diabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
EASD	: European Association for the Study of Diabetes
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
EMG	: Elektromiyografi
FDA	: Food and Drug Administration
GDM	: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GER	: Gastroözofageal Reflü
GIS	: Gastrointestinal Sistem
HbA1c	: Glikolize Hemoglobin
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HGB	: Hemoglobin
HPLC	: Yüksek Performanslı Likid Kromatografi
IDF	: International Diabetes Federation
IFCC	: International Federation of Clinical Chemistry
IFN-β	: İnterferon-β

IKK	: Inhibitor of Kappa Kinases
IL-6	: İnterlökin-6
IRF-3	: İnterferon Regulatory Factor 3
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KB	: Kan Basıncı
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LAL	: Limulus Amebocyte Lysate
LBP	: Lipopolisakkarid Bağlayıcı Protein
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LES	: Lower Esophageal Sphincter
LPS	: Lipopolisakkarid
LTA	: Lipoteikoid Asit
MAL	: MyD88 Adapter-Like
MD-2	: Miyeloid Farklılaşma Faktörü-2
MI	: Miyokard Enfarktüsü
MR	: Manyetik Rezonans
MyD88	: Myeloid Differentiation Primary Response Gene 88
NAYKH	: Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NFK-β	: Nükleer Faktör Kappa-β
NGSP	: Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı
OGTT	: Oral Glikoz Tolerans Testi
PAH	: Periferik Arter Hastalığı
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
PLT	: Platelet
PURE	: Prospective Urban and Rural Epidemiological Study
RAAS	: Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi
SVO	: Serebrovasküler Olay
T1DM	: Tip 1 Diyabetes Mellitus
T2DM	: Tip 2 Diyabetes Mellitus
TIR	: Toll Like/interlökin-1 Reseptör
TLR	: Toll Like Reseptör

TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör - α
TRAM	: TRIF-Related Adapter Molecule
TRIF	: TIR-Domain-Containing Adapter-İnducing İnterferon- β
TURDEP	: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması
USG	: Ultrasonografi
WBC	: White Blood Cell
5HT3	: 5-Hydroxytryptamine 3
RBP-4	: Retinol Binding Protein-4



TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1. Diabetes Mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri (10)	5
Tablo 2. Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması (10)	6
Tablo 3. Hastaların demografik ve biyokimyasal verileri	25
Tablo 4. Vaka kontrol gruplarının cinsiyet, OAD kullanımı, insülin kullanımı, ek hastalık varlığı ve HT varlığı dağılımı	26
Tablo 5. Hastaların retinopati varlığı ve evresi ile biyokimyasal ve demografik verilerinin kıyaslanması	27
Tablo 6. Diyabetik retinopati varlığı/yokluğu ile RBP-4 düzeyi ilişkisi.....	28
Tablo 7. Diyabetik retinopati evresi ile RBP-4 düzeyi arasındaki ilişki	29
Tablo 8. Diyabet süresi ile RBP-4 düzeyi arasındaki ilişki.....	30

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 1. Retinol Binding Protein-4 ve retinol etkisi (64)	17
Şekil 2. Non-retinopatik grupta RBP-4 düzeyi ile yaş ilişkisi	27
Şekil 3. Ağır retinopati grubunda RBP-4 düzeyi ile mikroalbumin / kreatinin oranı ilişkisi	28
Şekil 4. Diyabetik retinopati varlığı/yokluğu ile RBP-4 düzeyi ilişkisi	29
Şekil 5. Diyabetik retinopati evresi ile RBP-4 düzeyi arasındaki ilişki.....	30
Şekil 6. Diyabet süresi ile RBP-4 düzeyi arasındaki ilişki	31

ÖZET

Amaç: Tip 2 Diyabetes Mellitus (DM) tanılı hastalarda retinopati gelişimi ile retinol binding protein 4 (RBP-4) düzeyleri arasında ilişki olduğunu göstermek amaçlanmıştır. Bu sayede retinopati komplikasyonu gelişmeden komplikasyon riskini ön görmek amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya hastanemiz polikliniklerine başvuran 25-80 yaş arası, çalışma için onamı alınmış, kooperasyon ve oryantasyonu yeterli olan, Tip 2 diyabet tanılı 82 hasta dahil edildi. 82 kişilik bu hasta grubundan ilave olarak alınan kan örnekleri santrifüj edildi ve bu örneklerden uygun kit temin edildikten sonra retinol binding protein-4 (RBP-4) düzeyleri çalışıldı. Gebe, akut enfeksiyon, akut vasküler olay, malignite hikayesi olanlar, ileri evre böbrek yetmezliği olanlar, ileri kalp yetmezliği öyküsü olan , akut koroner sendrom öykülü hastalar , karaciğer sirozu öyküsü olan hastalar , kooperasyon ve oryantasyonu yetersiz hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Bulgular: Çalışmaya retinopatisi olmayan gruptan 12 kadın, 11 erkek, hafif retinopati grubundan 16 kadın 13 erkek ve ağır retinopati grubundan ise 18 kadın, 12 erkek olmak üzere çalışmaya toplam 82 hasta katılmıştır. Çalışmaya katılan retinopatisi olmayan hastaların yaş ortalaması $56,13 \pm 9,16$, hafif retinopati grubunun yaş ortalaması $61,76 \pm 7,03$ ve ağır retinopati grubunun yaş ortalaması ise $58,50 \pm 9,24$ 'tür. Retinopatisi olmayan grubun RBP-4 değeri ortalaması $0,468 \pm 0,15$ ng/ml, hafif retinopati grubunun RBP-4 değeri ortalaması $0,547 \pm 0,16$ ng/ml ve ağır retinopati grubunun RBP-4 değeri ortalaması ise $0,591 \pm 0,18$ ng/ml'dir. Çalışmamızda plazma RBP-4 düzeyi ile WBC, NEU, HGB, PLT, HbA1c, LDL, trigliserid, GGT, CRP, ürik asit arasında anlamlı ilişki olmadığı görüldü. Retinopatisi olmayan grupta plazma RBP-4 düzeyi ile hastaların yaşı arasında, ağır retinopati grubunda ise plazma RBP-4 düzeyi ile mikroalbumin/kreatinin oranı arasında anlamlı istatistiksel fark saptandı. Diyabetik retinopatisi olan hastalarda, diyabetik retinopatisi olmayan gruba göre plazma RBP-4 düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğunu saptadık.

Sonuç: Çalışmamız sonucunda plazma RBP-4 düzeyinin diyabetik retinopati varlığı ve evresi ile anlamlı ilişkisinin olduğu saptanmıştır. Buna ek olarak her ne kadar ileri kronik renal hasarlı hastaları çalışmaya dahil etmemiş olsakta ağır retinopati grubunda plazma RBP-4 düzeylerinin mikroalbumin/kreatinin oranı ile istatistiksel anlamlı ilişkide olduğunu gördük. Bu da bize plazma RBP-4 düzeyinin sadece diyabetik retinopati tanı ve taramasında değil diyabetik nefropati gibi hayatı tehdit eden diğer diyabet komplikasyonlarının tarama ve erken tanısında kullanılabileceğini düşündürmekte. Ancak bu yöntemin pratikte kullanılabilmesi için çok sayıda kapsamlı çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimelere: RBP-4, diyabetik retinopati

SUMMARY

Aim: Our aim is to show there is a relation between RBP-4 levels and development of retinopathy in patients diagnosed with type-2 DM. In this way we predict the risk of retinopathy complication before its progression

Materials and Methods: The sample was drawn from the patients aged 25-80 years recorded as having type-2 DM and orientated, cooperated. Their consents were taken. Additional blood samples taken from the patients were configured and RBP-4 levels were studied. Pregnants, those having a history of malignancy, end stages kidney disease, advanced heart failure, acute coronary syndrome, liver cirrhosis and those with poor cooperation and orientation were excluded from this study.

Findings: The sample was drawn from 12 women, 11 men, from non-retinopathic group; 16 women, 13 men from mild retinopathic group; 18 women, 12 men from severe retinopathic group. A total of 82 patients were included in this study. The average age of patients with no retinopathy is 56.13 ± 9 , the average of mild retinopathy is 58.50 ± 9.26 , the average mild retinopathy is 61.76 ± 7.03 . The average RBP-4 value of patients with no retinopathy is 0.468 ± 0.15 ng/ml, patients with mild retinopathy is 0.547 ± 0.16 ng/ml, patients with severe retinopathy is 0.591 ± 0.18 ng/ml. There was no significant difference between the plasma level of RBP-4 and WBC, NEU, HGB, PLT, HbA1c, triglycerides, GGT, CRP and uric acid. There was statistically significant difference between the plasma level of RBP-4 and microalbumine/creatinine rate patients without retinopathy. It was also found that plasma RBP-4 level of patients with diabetic retinopathy were significantly higher than patients with no retinopathy.

Result: We found that there is a correlation between the plasma levels of RBP-4 and diabetic retinopathy. Additionally, despite the fact that patients with chronic renal failure were not studied on, there was significant correlation between the plasma RBP-4 levels and microalbumine/creatinine rate of patients with severe diabetic retinopathy. This shows that RBP-4 levels is not only used for the scanning

and diagnosis of diabetic retinopathy, but also used for major complications of DM like diabetic nephropathy which can be life threatening. Nevertheless, more researches should be done on this method to use it practically.

Keywords: RBP-4, diabetic retinopathy



1.GİRİŞVE AMAÇ

Diabetes mellitus (DM) insülin sekresyonu, insülinin dokular üzerindeki etkisi ve/veya her ikisinin de bozulması sonucunda oluşan hiperglisemi ile karakterize bir metabolik hastalıktır (1).

Diabetes mellitus, tüm dünyada sıklığı gittikçe artan kronik bir hastalıktır. Tip 1 ve Tip 2 DM'nin sıklığı dünya çapında artmakla birlikte, obezitenin gittikçe yaygınlaşması ile birlikte Tip 2 DM' nin daha hızlı artması beklenmektedir (2). Tip 2 diyabet, tüm diyabet vakalarının %80-90'ını oluşturur. Genellikle orta, ileri yaşta görülmekle birlikte son yıllarda genç yaşlarda da tip 2 diyabet vakaları görülmeye başlanmıştır (3-5). Tip 2 diyabet hastalarında kan glikoz seviyelerindeki dalgalanmaların mikrovasküler (diyabetik nefropati, nöropati, retinopati) ve makrovasküler (koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı, hipertansiyon) komplikasyonları arttırdığı yapılan çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (3-5).

Diabetes mellitus ve komplikasyonları dünya genelinde ciddi bir sağlık sorunudur. Önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmasının yanı sıra ülke ekonomileri için de ciddi bir yük oluşturmaktadır. Diyabetin progresyonu ve bunun sonucunda oluşan komplikasyonların gelişimini, henüz bu komplikasyonlar ortaya çıkmadan gösterecek belirteçlere olan ihtiyaç gün geçtikçe artmaktadır.

Retinol binding protein-4 (RBP-4), periferik dolaşımda retinol (vitamin A) transportunu sağlayan proteindir.Sentezi karaciğerde gerçekleşen bu protein periferik dolaşımda retinole bağlı olarak transtretin kompleks içerisinde yer almaktadır. Transtretin kompleks içerisinde periferik dokulara retinol transportunu sağladıktan sonra RBP-4 ün atılımı glomerül filtrasyonu sonrası renal yollagerçekleşmektedir. (6-8) RBP-4 düzeyi ile Tip-2 diyabetin kardiyovasküler ve renal komplikasyonları arasında ilişkinin olduğunu kanıtlar çalışmalar mevcuttur. (9) Çalışmamızdaki amaç Tip-2 diyabetin retinopati komplikasyonu olan hastalar ile retinopatisi olmayan hastalar arasındaki RBP-4 düzeyi farkını göstermektir. Sonuçlara göre ileriki dönemlerde Tip-2 diyabetin retinopati komplikasyonunu daha erken dönemde öngörmeyi sağlayacağı kanaatindeyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUS

2.1.1. Tanım- Tarihçe

Diyabet, insülin eksikliği veya insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır (10). Diyabet kronik bir hastalık olmakla birlikte iyi tedavi edilmediği zaman hastalığa makrovasküler (koroner arter hastalığı, periferik damar hastalığı, hipertansiyon, serebrovasküler olay) ve mikrovasküler (nefropati, nöropati, retinopati) komplikasyonların eklenme ihtimali artmaktadır (11).

Diyabetin tarihçesi milattan önceki yıllara dayanır. İlk olarak Mısır uygarlığında, milattan önce 1500 yılına ait Ebers papiruslerinde fazla idrar yapılan, idrar yolu ile şeker kaybedilen bir hastalık olarak tanımlanmıştır. “Diabetes” terimi ise ilk kez Kapadokya’da Areteus tarafından milattan 150 yıl önce tanımlanmıştır (12,13). 18. yüzyılda William Cullen “Diabetes” kelimesinin yanına, tatlı veya ballı anlamına gelen “Mellitus”u eklemiştir. 1815’de Chevreul idrardaki bu şekerin “glikoz” olduğunu, 19. yüzyılda Claude-Bernard ise glikozun karaciğerde glikojen olarak depolandığını tespit etmiştir (14). 1869’da Paul Langerhans pankreastaki adacık hücrelerini tanımlamış, 1889’da Oskar Minkowski deneyleri ile Diabetes mellitustan sorumlu organın pankreas olduğunu göstermiştir. 1921 yılında Banting ve Best tarafından insülin keşfedilmiştir. Bunu takiben 1955 yılında oral antidiyabetik ilaçlar, ilk olarak Tolbutamid kullanıma girmiştir. 1973 ’de saflaştırılmış ve antikor oluşturmeyan insülin tipleri geliştirilmiştir. Günümüzde tamamen sentez ürünü olan insan insülini “Rekombinant DNA” teknolojisi üretilebilmektedir (12,15).

2.1.2. Epidemiyoloji

Diyabet prevalansı dünya genelinde doğrusal olarak artmaktadır. Diyabetik hasta sayısı, 1985 yılında 30 milyon iken, 2000 yılında 171 milyona ulaşmıştır (16). Şubat2020’de yenilenen Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) verilerine göre; bu tarih itibariyle DM tanısına sahip 463 milyon erişkin olduğu bildirilmiştir (17). 2045

yılındaki olası beklenti prevalansın 700 milyon olacağıdır (17). Tip 1 ve Tip 2 DM prevalansı dünya genelinde yükselmesine karşın, sanayileşme ile beraber fiziksel aktivitenin azalması, obezitenin artmasına bağlı olarak, tip 2 DM prevalansındaki artış belirgin seviyede daha hızlıdır (16).

Türkiye’de diyabet prevalansını saptamak amacıyla, toplum geneli popülasyonu yansıtacak şekilde planlanmış ve uluslararası standartlarda yapılmış ilk çalışma 1997-1998 yıllarında yapılan Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması (TURDEP-I)’dır. Bu çalışmaya göre tip 2 diyabet prevalansı %7,2, bozulmuş glikoz toleransı (BGT) prevalansı ise %6,7 olarak bulunmuştur (19). 2010 yılında yayınlanan TURDEP-II çalışmasına göre ise tip 2 diyabet prevalansı %13,7 bulunmuştur (20). 2014 yılında yayınlanan PURE çalışmasının sonuçlarına göre ise Türkiye’de diyabet prevalansı %15,5’ e ulaşmıştır (21).

2.1.3. Semptomları ve Tanı Kriterleri

Diyabetin sık görülen semptomları poliüri, polidipsi, polifaji, noktüri, iştahsızlık, halsizlik, çabuk yorulma, açıklanamayan kilo kaybı iken, daha az görülen semptomları ağız kuruluğu, tekrarlayan mantar infeksiyonları, kaşıntı ve bulanık görme şeklinde sıralanabilir (10,22). Tip 1 diyabette semptomlar çoğunlukla birkaç hafta içinde gelişerek hızla ilerlerken, tip 2 diyabetli bireylerin önemli bir kısmında başlangıçta semptom yoktur veya yakınmalar çok siliktir (23).

Son güncellemelere göre DM tanı kriterleri aşikar DM olarak Tablo-1’ de gösterilmiştir. Buna göre tanı için bu kriterlerden bir tanesinin olması yeterlidir. DM semptomlarının ağır seyretmediği durumlarda, tanının daha sonraki bir gün, tercihen aynı (veya farklı bir) yöntemle doğrulanması gerekmektedir. Eğer başlangıçta iki farklı test yapılmış ve test sonuçları uyumsuz ise sonucu eşik değerin üstünde çıkan test tekrarlanmalı ve sonuç yine diyagnostik ise diyabet tanısı konulmalıdır (10).

Tanı için 75 g glukoz ile standart oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılması, açlık plazma glukoz (APG)’ ye göre daha sensitif ve spesifik olmakla birlikte, bu testin aynı kişide günden güne değişkenliğinin yüksek olması, yoğun emek gerektirmesi ve maliyetli olması rutin kullanımını güçleştirmektedir. Diğer

tarafından, APG' nin kolay uygulanabilmesi ve ucuz olması klinik pratikte kullanımını arttırmaktadır. Hastalığın aşırı klinik başlangıcı nedeniyle tip 1 diyabet tanısı için çoğu kez OGTT yapılması gerekmez (10).

HbA1c (Glikolize Hemoglobin) için ise Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm laboratuvarların kullandıkları HbA1c ölçüm yöntemlerinin Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı (NGSP) tarafından sertifikalandırılması ve sonuçların Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışmasında (DCCT) kullanılan ve altın standart olarak kabul edilen Yüksek Performanslı Likid Kromatografi (HPLC) yöntemine göre kalibre edilmesi şart koşulmaktadır. Uluslararası Klinik Kimyacılar ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu (IFCC) ile birlikte Amerikan diyabet birliği (ADA), Avrupa diyabet çalışma birliği (EASD) ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) temsilcilerinin oluşturduğu Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi, 2008 yılında DM tanısı için HbA1c kesim noktasını %6,5 (48 mmol/mol) olarak belirlemiştir. TURDEP-II çalışmasında, HbA1c'ye göre 'Diyabet Riski Yüksek' (HbA1c: %5,7-6,4) kategorisinde tanımlanmış grubun metabolik risk profili, 'Kombine Glukoz Tolerans Bozukluğu' (Bozulmuş açlık glukozu ve Bozulmuş glukoz toleransı (BAG + BGT)) saptanmış grubun risk profiline yakın ölçüde bozulmuş bulunmuştur. Bu durum göz önüne alındığında, testin tanı amaçlı kullanılmasının, komplikasyonlara daha yatkın kişilerin tanınmasında ve tedavi edilmesinde, ayrıca komplikasyonların önlenmesi veya geciktirilmesi açısından da yarar sağlayacağı açıktır (1,10, 24-26).

Tablo 1. Diabetes Mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri (10)

	Aşkar DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG+BGT	DM riski yüksek
APG (>8 saat açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2. Saat PG (75 g oral glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Semptomlar	-	-	-	-
Glikolize hemoglobin (HbA1c)***	≥ %6,5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5,7 – 6,4 (39-46 mmol/mol)
* Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile “mg/dl” olarak ölçülür. “Aşkar DM” tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken “izole BAG”, “izole BGT” ve “BAG+BGT” için her iki kriterin bulunması şarttır.** 2006 yılı WHO/IDF raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve BAG: 110- 125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir.*** Standardize metotlarla ölçülmelidir. DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A1c, BAG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), BGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu.					

2.1.4. Sınıflandırma

Diyabet sınıflamasında dört klinik tip yer almaktadır. Bunlardan üçü (tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ve gestasyonel diyabet) primer, diğerleri (spesifik diyabet tipleri) ise sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir (10) (Tablo-2).

Tablo 2. Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması (10)

I. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan B-hücre yıkımı vardır)	
A. İmmün aracılıklı B. İdiyopatik	
II. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)	
III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM)	
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri	
A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları) • 20. Kromozom, HNF-4a (MODY1) • 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2) • 12. Kromozom, HNF-1a (MODY3) • 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4) • 17. Kromozom, HNF-1b (MODY5) • 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6) • 2. Kromozom, KLF11 (MODY7) • 9. Kromozom, CEL (MODY8) • 7. Kromozom, PAX4 (MODY9) • 11. Kromozom, INS (MODY10) • 8. Kromozom, BLK (MODY11) • Mitokondriyal DNA • 11. Kromozom, Neonatal DM (Kir 6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu) • Diğerleri B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler • Leprechaunism • Lipoatrofik diyabet • Rabson-Mendenhall sendromu • Tip A insülin direnci • Diğerleri C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları • Fibrokalkülöz pankreatopati • Hemokromatoz • Kistik fibroz • Neoplazi • Pankreatit • Travma/pankreatektomi • Diğerleri D. Endokrinopatiler • Akromegali • Aldosteronoma • Cushing sendromu • Feokromositoma • Glukagonoma • Hipertiroidi • Somatostatinoma • Diğerleri	E. İlaç veya kimyasal ajanlar • Atipik anti-psikotikler • Anti-viral ilaçlar • b-adrenerjik agonistler • Diazoksit • Fenitoin • Glukokortikoidler • a -İnterferon • Nikotinik asit • Pentamidin • Proteaz inhibitörleri • Tiyazid grubu diüretikler • Tiroid hormonu • Vacor • Statinler • Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar) F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları • Anti insülin-reseptör antikorları • “Stiff-man” sendromu • Diğerleri G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar • Alström sendromu • Down sendromu • Friedreich tipi ataksi • Huntington korea • Klinefelter sendromu • Laurence-Moon-Biedl sendromu • Miyotonik distrofi • Porfiriya • Prader-Willi sendromu • Turner sendromu • Wolfram (DIDMOAD) sendromu • Diğerleri H. Enfeksiyonlar • Konjenital rubella • Sitomegalovirus • Koksaki B • Diğerleri (adenovirus, kabakulak)

2.1.5. Tip 2 Diabetes Mellitus

Yüksek mortalite ve morbidite nedeni olan Tip 2 DM, prevalansının artması ile giderek daha önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Etiyolojide birçok faktör rol oynasa da genetik faktörler ve insülin direnci ile yakından ilişkilidir (27).Merkezinde insülin rezistansı ve sekresyon kusuru olan Tip 2 DM’de primer defekt tam bilinmese de birçok çalışma insülin direncinin, sekresyon kusurundan önce var olduğunu desteklemektedir.

2.1.5.1. Tip 2 DM’ un Genel Özellikleri

Tip 2 Diyabet, diyabetin en yaygın formudur. Tip 2 DM normal miktarlardaki insülinin beklenenden az şekilde etki göstermesi olarak tanımlanan insülin direnci ve insülin salınımındaki kusurun birlikteliğiyle oluşur. Tip 2 DM insülin eksikliğinden ziyade insülin fazlalığı ve insülin direnci görülür. Tip 2 DM gelişme riski yaş, obezite ve fiziksel inaktivite ile birlikte artış gösterir (28). Çoğunlukla 30 yaş sonrası ortaya çıkar, ancak obezite artışının sonucu olarak özellikle son 10-15 yılda çocukluk veya adolesan çağlarında ortaya çıkan tip 2 diyabet vakaları giderek artmaya başlamıştır. Genetik yatkınlık oldukça önemlidir ve aile öyküsü arttıkça sonraki nesillerde diyabet riski artar.Bunlara bağlı olarak hastalık daha erken yaşlara çekilir. Sıklıkla sinsi başlangıçlı olup çoğunlukla kilolu ve obez profildeki popülasyonu etkiler (29).

2.1.5.2. Tip 2 DM’ un Fizyopatolojisi

Tip 2 DM insülin direnci, insülin sekresyonunda azalma, inkretin hormon yetersizliği şeklinde üç patofizyolojik anormallik ile karakterizedir (30).

1.İnsülin Direnci

Hastalığın başlangıcında, temel patofizyolojik mekanizma periferik dokulardaki insülin direncidir. Hücre-reseptör defektine (post-reseptör düzeyde) bağlı olarak organizmanın ürettiği insülinin kullanımında ortaya çıkan sorunlar nedeniyle glukoz hücre içine absorbe edilip enerji olarak kullanılamaz ve hücre içi hipoglisemi vardır.Periferik dokularda (özellikle kas ve yağ dokusunda) insülinin etkisi yetersizdir. Kas ve yağ hücresinde glukoz tutulumu (uptake) azalmıştır.

Adiponektin, TNF alfa, protein 4 gibi proteinlerin periferik dokularda insülin direncine neden olduğu saptanmıştır (10,30).

2.İnsülin Sekresyonunda Azalma

Diabetes mellitusta insülin sekresyonu başlangıçta normal glukoz toleransını devam ettirmek için insülin direncine cevap olarak artar. Ancak sonrasında görülen bu salınım azalmasının nedeni belirsizdir ve insülin direnci üzerine eklenen bir genetik değişikliğin beta hücre yetersizliğine neden olduğu gösterilmiştir. Hipergliseminin ve yağ asidinin toksisitesinin insülin salınımındaki azalmadan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle pek çok hastada yıllar içinde insülin gereksinimi ortaya çıkmaktadır (30).

3.İnkretin hormon yetersizliği

İnkretinler gıda alımına cevap olarak gastrointestinal sistemdeki özel hücrelerden salgılanan ve insülin sekresyonunu stimüle eden hormonlardır. İnkretin etkisi gıda alımından sonraki toplam insülin salınımının yaklaşık %60'ından sorumludur. İnkretin hormon yetersizliğinin tip 2 diyabet etyopatogenezinde nedensel bir rol oynayabileceği düşünülmektedir. (28,29)

2.1.5.3. Tip 2 DM İçin Risk Faktörleri

Çoğunlukla kilolu ve obez popülasyon etkilense de tüm yetişkinler demografik ve klinik özelliklerine uygun olarak tip 2 diyabet risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir (10). Diyabet riski yüksek bireyler:

1. Ülkemizde 40 yaş üzeri toplumun %10'dan 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 (örneğin yılda bir kez) diyabet yönünden araştırılmaları gerekir.

- Birinci ve ikinci derece yakınlarında diyabet bulunan kişiler
- Diyabet prevalansı yüksek etnik gruplara mensup kişiler

- Makrozomik (doğum tartısı 4.5 kg veya üzerinde olan) bebek doğuran veya daha önce GDM tanısı almış kadınlar

- Hipertansif bireyler (KB $\geq$ 140/90 mmHg)

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

- Polikistik over sendromu (PKOS) olan kadınlar

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

- Koroner, periferik veya serebral vasküler hastalığı bulunanlar

- Düşük doğum tartılı doğan kişiler

- Sedanter yaşam süren veya fizik aktivitesi düşük olan kişiler

- Doymuş yağlardan zengin ve posa miktarı düşük beslenme alışkanlıkları olanlar

- Şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişiler

- Solid organ (özellikle renal) transplantasyonu yapılmış hastalar

- Uzun süreli kortikosteroid ya da antiretroviral ilaç kullanan hastalar

3. Daha önce prediyabet (BAG, BGT veya YRG) saptanan bireylerde yılda bir kez diyabet taraması yapılmalıdır. (YRG: HbA1c %5,7 ile 6,4 arası grup)

4. Daha önce GDM tanısı almış kadınlarda üç yılda bir diyabet taraması yapılmalıdır (10).

2.1.5.4. Tip 2 DM' un Komplikasyonları

TİP 2 DM komplikasyonlarının gelişmesinde en önemli risk faktörü diyabet yılıdır. Erken tanısı oldukça önemli olan ve özellikle akut komplikasyonları mortal seyredebilen diyabetin komplikasyonları da hastalığın kendisi gibi yakın takip gerektirir. Takibi ve tedavisi düzgün yapılan diyabetiklerde komplikasyon görülme sıklığı belirgin bir şekilde azalmıştır. Ancak yine de son dönem böbrek yetmezliği ve körlüğün en sık nedeni diyabettir (27). Tanı anında hastaların %20'sinde diyabetik

retinopati ve mikroalbuminüri, %30'unda hipertansiyon, yarısından çoğunda dislipidemi ve tamamına yakınında damar hasarı görülmektedir. Tip 2 DM'nin komplikasyonları iki grupta incelenmektedir (30):

A. Akut (metabolik) komplikasyonlar

- Hiperosmolar non-ketotik durum
- Diyabetik ketoasidoz
- Laktik asidoz
- Hipoglisemi

B. Kronik (dejeneratif) komplikasyonlar

1. Mikrovasküler komplikasyonlar

- Diyabetik nefropati
- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nöropati

2. Makrovasküler komplikasyonlar

- Koroner arter hastalığı (KAH)
- Periferik damar hastalığı
- Serebrovasküler hastalık

3. Diğer kronik komplikasyonlar

- Gastrointestinal (gastroparezi, diyare)
- Genitoüriner (üropati, cinsel işlev bozukluğu)
- Dermatolojik
- Enfeksiyöz
- Katarakt
- Glokom

2.2. KRONİK KOMPLİKASYONLAR

Kronik hiperglisemi diyabetik komplikasyonların gelişmesinde önemli rol oynamakla birlikte, hangi mekanizma ile hücre ve organ disfonksiyonuna neden olduğu net bilinmemektedir (30). Birçok organ ve sistemi etkileyen bu komplikasyonlar temel olarak iki ana grupta incelenir.

2.2.1. Makrovasküler Komplikasyonlar

Diabetes mellitusta serebrovasküler hastalıklar, periferik damar hastalığı ve kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere 3 tip makrovasküler komplikasyon izlenir (42).

Kardiyovasküler hastalıklar

Diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalık (KVH) en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Diyabette görülen kardiyovasküler hastalıkların başında; hipertansiyon, miyokard infarktüsü, koroner arter hastalığı (KAH), kalp yetmezliği, kardiyomiyopati gelir. Tip 2 diyabetlilerde KAH riski diyabetik olmayanlara göre 2- 4 kat daha yüksektir. Diyabetiklerde kalp yetmezliğinin prognozu diyabetik olmayanlara göre daha kötüdür (42).

Diyabetli hastalarda trombosit adezyon ve agregasyonu artar, fibrinoliz aktivitesi azalır, kan vizkozitesi artar. Ayrıca diyabetli hastada kontrolsüz hiperglisemiye bağlı insülin yokluğunda arter çeperinden mukopolisakkarit sentezi artar ve aterojenik lipid profili oluşur. Sonuç olarak diyabetli hastalarda tromboza eğilim oluşur (44).

Diyabet, KAH yönünden bağımsız bir risk faktörüdür (42). Aşağıdaki özelliklere sahip diyabetik bireyler KAH açısından yüksek riskli kabul edilmelidir (45):

-Yaş ≥ 45 erkek, yaş ≥ 50 kadın

-Yaş <45 erkek, yaş <50 kadın olup aşağıdaki durumlardan en az birinin olması

.Makrovasküler hastalık (sessiz MI, sessiz iskemi, periferik arter hastalığı, SVO)

.Mikrovasküler hastalık (özellikle retinopati ve nefropati)

.KAH açısından çok sayıda ilave risk faktörünün olması (ailede erken koroner olay, birinci derece akrabada SVO)

.Tek bir risk faktörünün aşırı derecede olması (LDL>200 mg/dl, KB>180 mmHg)

.Diabet süresi uzun(>15 yıl) ve 40 yaş üstü diyabetikler

Diyabetik hastalarda, KAH için tarama istirahat elektrokardiyografisi ile yapılmalıdır. Semptomları veya diğer eşlik eden hastalıkları olan kişilerde stres testi yapılmalıdır. Stres testinde iskemi saptanan ya da semptomları ortaya çıkan hastalar kardiyoğa sevk edilmelidir (46,47).

Periferik arter hastalığı

Diyabetli hastalarda periferik arter hastalığı (PAH) nondiyabetiklere göre daha erken yaşta başlar ve daha kötü seyirlidir. PAH olan semptomatik hastaların %20'sinde diyabet hastalığı mevcuttur. Semptomatik olmayan periferik arter hastalığına sahip hastalar da eklenince bu oran çok daha fazladır (48). PAH olma riskini kolaylaştıran diyabet dışında sebepler; ileri yaş, eşlik eden hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara kullanımıdır (49).

PAH da en belirgin semptom ağrıdır. Bu ağrı hareket ile artarken istirahatte azalır (kladikasyo intermitant). Periferik arter hastalığında bir diğer semptom da kramplardır. Fizik muayenede deride incelme, soluk ve parlak cilt görülebilir. Arteryel nabızlar zayıflayabilir ya da hiç alınmayabilir (42).

Tanı Doppler ultrasonografi (USG) ile konabilirse de tıkanıklığın yeri ve derecesi için en iyi yöntem arteriografidir. Tedavide medikal tedavinin rolü yoktur, stent ve greft uygulamaları tercih edilir (42).

Serebrovasküler hastalık

Serebrovasküler hastalıklar diyabetlilerde normal popülasyona göre daha sık görülür ve daha ağır seyreder. Diyabetli hastalarda serebrovasküler hastalıklarda daha fazla sekel kalır. Diyabetlilerde trombosit adezyon ve agregasyonu artar, fibrinojen düzeyi yükselir ve kan viskozitesi artar. Bu durum diyabetlilerde tromboza eğilim yaratır. Diyabetli hastalarda trombotik inme riski 2-6 kat artmıştır. Kanama tipinde inmeler diyabetli hastalarda nadiren görülür. Diyabetik hastaların %25 'i serebrovasküler hastalıklardan ölmektedir. İleri yaş, ateroskleroz, hiperlipidemi, kardiyak hastalık varlığı serebrovasküler hastalık riskini artırabilir (50).

2.2.2. Mikrovasküler komplikasyonlar

2.2.2.1. Nefropati

Diyabetik nefropati diyabetli hastalarda en önemli mortalite sebeplerinden biridir. Nefropatinin en önemli sonucu son dönem böbrek yetmezliğidir. Gelişmiş ülkelerdeki son dönem böbrek yetmezliğinin en sık sebebi diyabetik nefropatidir(31).Nefropatide ilk bulgu mikroalbüminüridir. 3-6 ay ara ile yapılan iki ölçümde 24 saatlik idrarda albümin atılımının 30- 299 miligram olması ile tanı konmaktadır (32).Diyabetik nefropatide komplikasyonlar hiperglisemi ile ilişkilendirilse de mekanizmalar net ortaya konamamıştır. Yine de büyüme faktörü, nitrik oksit, anjiyotensin-2, endotelin gibi faktörlerin etkileşimi, renal mikrosirkülasyondaki değişiklikler, glomerüllerdeki yapısal değişiklikler, bazal membran kalınlaşması ve mezengial genişleme gibi faktörlerle ilgili olduğu gösterilmiştir. İlk bulgu hiperglisemi ilebirlikte glomerüler kapiller plazma akım hızı ve sistolik basıncın artması sonucu hiperfiltrasyongelişimidir. (30).

Diyabetik nefropati kliniği hipertansiyon, ödem, proteinüri ve böbrek yetersizliği ile karakterizedir. Korunma ve tedavide glisemi kontrolü, optimal kan basıncı kontrolü önemlidir. Mikroalbüminürisi olmayan ve kan basıncı normal hastada nefropatiden primer korunma amacı ile ACE-İ (Angiotensin Converting Enzyme İnhibitörü) veya ARB (Angiotensin Reseptör Blokörü) kullanılması önerilmemektedir. Albümin/kreatinin oranı ≥ 300 mg/g ise ACE-İ veya ARB verilmelidir (33).

2.2.2.2. Nöropati

Diyabetik nöropati diyabetli hastaların yaşam kalitesini azaltan önemli bir komplikasyondur. Yüksek morbidite ve mortalite ile seyreder. Nöropati gelişiminde etkili faktörler: diyabet süresi, HbA1c düzeyi, sigara ve erkek cinsiyetidir. Diyabetik nöropati proksimal-distal sinirlerin, duyu, motor ve otonom sinirlerin farklı şekillerde etkilenmesi ile heterojen bir klinik tablo oluşturur (40,41). Tip 2 diyabette en sık görülen nöropati özellikle alt ekstremiteleri etkileyen, periferik, simetrik, sensöryel polinöropatidir. En sık görülen semptomlar, karıncalanma, uyuşma, özellikle geceleri artan yanmalardır.

Nöropati gelişimine lipotoksisite ve yüksek kan şekeri toksisitesinin neden olduğu düşünülmektedir. Periferik vasküler hastalığın da periferik nöropati patofizyolojisinde önemli bir etken olduğu bilinmektedir. Ayrıca hipertansiyon, nöropati gelişimini hızlandırabilmektedir (30). Diyabet komplikasyonlarının oluşumunda rol alan faktörler nöropatinin oluşumunda da etkili olup artmış poliyol yolağı aktivitesi, glikolizasyon ürünlerinin aktivitesi ile sinir lifleri tahrip olmaktadır. Oksidatif stresin de etkili bir faktör olduğunu gösteren çalışmalar vardır (42).

Diyabetik periferik nöropati, kafa çifti tutulumu ya da periferik sinir tutulumunu sonucu diplopi, Bell paralizi, distal duyu kaybı, motor kayıp, dizestesi, radiküler ağrı şeklinde ortaya çıkabilmektedir. Otonom nöropati ise kardiyovasküler, intestinal sistem, üriner sistem, sudomotor sistem ile ilgili semptomlara neden olabilmektedir. Taşikardi, ortostatik hipotansiyon, mesane boşalmasında gecikme, impotans, dışkılama alışkanlığında değişiklik, gastrik boşalma zamanının uzaması ve hiperhidroz sık görülen otonomik nöropati semptomlarıdır. Otonom nöropati, hipoglisemi gelişim semptomlarını maskeleyebilir. Bu, otonom nöropati gelişen hastalarda hipoglisemiye yanıt olarak yetersiz glukagon ve adrenerjik deşarj olması nedeniyledir (30).

ADA, nöropati için Tip 2 DM tanılı hastaların yıllık olarak taranmasını önermektedir. Nöropati taraması fizik muayenenin yanında 10-g bası yapan monofilament ve diyapazon gibi basit klinik testlerle yapılmalıdır (43).

2.2.2.3. Retinopati

Diyabetik retinopati erişkin yaştaki görme kaybının en sık sebebidir. (34)

2.2.2.3.1 Diyabetik Retinopatide Tarama

Tip 1 diyabetli hastalarda retinopati taraması, tanıdan 5 yıl sonra başlayarak yılda bir yapılmalıdır. Erişkin dönem öncesi başlayan vakalarda ise puberteden ya da 15 yaşından sonra yılda bir retinopati taraması yapılması önerilmektedir. (51)

Tip 2 diyabetiklerde, tanı anında retinopati taraması yapılmalı; başlangıçta retinopatisi olmayan ya da erken evre hastalarda yılda bir, ileri evre hastalarda 3-6 ayda bir kontrol yapılmalıdır. Tanı esnasında muayene bulguları normalse, 1 yıl sonra tekrar değerlendirilmelidir. Bulgular bu muayenede de normal saptanırsa takip sıklığı iki yıla çıkarılabilir. (51-52)

Gebelerde veya gebelik planlayan diyabetli kadınlarda, ayrıntılı bir görme ve göz dibi muayenesi yapılmalıdır. Muayene her trimesterde tekrarlanmalı ve retinopatinin derecesine göre doğum sonrası en az bir yıl takip edilmelidir. (51-52)

2.2.2.3.2 Diyabetik Retinopatide Klinik Değerlendirme

Dilate edilmiş pupillalarda, indirekt oftalmoskopi ile fundus değerlendirilir. Diyabetik retinopati klinik olarak 2 evrede incelenir.

Non-proliferatif retinopati (evre I-II): Mikroanevrizmalar, sert eksüdalar, kanamalar, intraretinal mikrovasküler anormallikler(51-57)

Proliferatif retinopati (evre III-IV): Patolojik preretinal neovaskülarizasyon ile karakterizedir. Retina daha az fonksiyone kapillerlerin yerini yeni oluşan, fragil kan damarları alır. Yeni damar oluşumlarının gelişim sürecinde hemoraji ve retina dekolmanı riski yüksektir. (51-57)

Diyabetik retinopatinin önemli bir klinik bulgusu da maküla ödemidir. Maküla ödemi kan-retina bariyerinde bozulma nedeni ile makülada diffüz veya fokal vasküler sızma görülmesidir. Sıvının nöral retinaya sızması anormal retinal kalınlık

ve çoğunlukla maküлада ödeme neden olur. Diyabetik retinopatinin herhangi bir evresinde görülebilir ve görme keskinliğinde azalmaya yol açar. (51-57)

Maküla ödemi, proliferatif retinopatiye bağı traksiyonel retina dekolmanı ve neovasküler glokom diyabetik retinopatide en önemli görme kaybı nedenidir. (51-57)

2.2.2.3.3 Diyabetik Retinopatide Korunma ve Tedavi

Optimal glisemik kontrol, diyabetik retinopati riskini azaltır veya retinopati gelişimini yavaşlatır.Yine retinopati riskini azaltmak veya retinopati gelişimini yavaşlatmak için optimal kan basıncı kontrolü sağlanmalıdır.Bunlara ek olarak lipid profilinin bozuk olması da retinopati varlığı ve gelişimi üzerine yüksek risk teşkil eder.PPAR-alfa agonisti olan fenofibratın retinopatili hastalarda progresyonu yavaşlattığı gösterilmiştir.Bu nedenle retinopatisi olan dşyabetli hastalarda statin tedavisine ek olarak fenofibrat kullanılabilir.(58-61)

Gereğinde lazer fotokoagulasyon, vitrektomi ve anti-vasküler endotelyal büyüme faktörü (anti-VEGF) ile diğer farmakolojik tedaviler uygulanmalıdır. Diyabetik maküler ödemin tedavisinde, anti-VEGF ile daha iyi sonuçlar elde edilmektedir. Bu sebeple, maküler ödemi olan diyabetik hastalarda, monoterapi ya da lazer ile birlikte kombine tedavide anti-VEGF kullanılması standart tedavi olarak önerilmektedir. (58-61)

2.3 RETİROL BİNDİNG PROTEİN-4

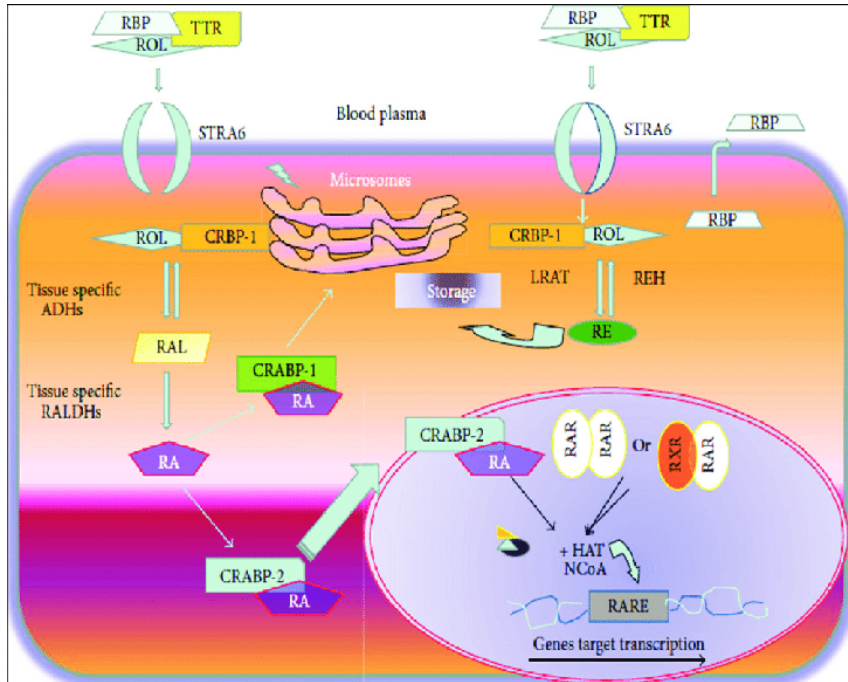
Retinol binding protein-4, 2005 yılında Harvard Üniversitesi'nde keşfedilen 21-kDa büyüklüğünde bir adipokindir. Plazma konsantrasyonu visceral adipoz doku kütleini yansıtan bu adipokinin sentezi hepatosellüler hücreler ve adipositler tarafından sağlanmaktadır. RBP-4'ün ana görevi periferik dolaşımda retinol'e (vitamin A) bağlanarak çözünebilir kompleks oluşturmak, retinolü oksidasyondan korumak ve bunlara ek olarak retinolün de periferik dokulara toksik etkilerini azaltmaktır. (62)

RBP-4'ün ; retinolü karaciğerden periferik dokulara taşıyan plazma-RBP-4 , retinol ve metabolitlerinin bir retinoik asit ve retinil şeklinde depolanmasını sağlayan hücresel-RBP-4 (CRBP-4) ve retinoik asidin nükleer reserptörlere bağlanabilirliğini

düzenleyen hücresel retinoik asit bağlayıcı protein(CRABP) olmak üzere 3 ana tipi vardır.(63) Retinoik asit 6'nın yüzey reseptörü, RBP-4'ten retinoik asit alımına aracılık eder. Ayrıca hücre içi retinoik asit konsantrasyonu, CRBP reseptörleri ve sitoplazmik retinoik asit RBP (CRABP'ler) reseptörleri tarafından düzenlenir. CRABP1 ve CRABP2 olan iki CRABP izoformuna kıyasla CRBP1, CRBP2, CRBP3 ve CRBP4 olmak üzere dört tip CRBP reseptörü vardır. Spesifik olarak, CRBP'ler retinolü bağlarken, CRABP'ler retinoik asidi bağlar. Ayrıca retinoidler ; retinoik asit reseptörleri ve retinoid X reseptörleri (RXR2'ler) olan özel nükleer reseptörleri aktive eder.(şekil-1)(64)

Viseral yağ dokusu; RBP-4 seviyesi, vücut kitle indeksi ve yağ doku ile ilişkili olduğundan RBP-4'ün ikinci önemli kaynağı olarak kabul edilir. (65) Ayrıca RBP-4, insülin direnci, Tip 2 diyabetes mellitus, inme ve diğer kardiyometabolik bozukluklar gibi farklı metabolik bozukluklara katkıda bulunan proinflamatuvar bir aracı olarak kabul edilmektedir(66)

Plazma RBP-4 seviyeleri; kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda düşük, kronik böbrek hastalığı olan hastalarda yüksek saptanmıştır. Bu bulgular, RBP-4'ün sentezinin hepatik , katabolizmasının ise renal yolla olduğunu göstermektedir.(67)



Şekil 1. Retinol Binding Protein-4 ve retinol etkisi (64)

2.4 RETİNOL BİNDİNG PROTEİN-4, İNSÜLİN DİRENCİ VE DİYABETES MELLİTUS

Artmış viseral yağ dokusu, insülin direnci (IR) ve T2DM gelişimi ile bağlantılıdır. (68) Viseral adipositlerden gelen RBP-4; adipoz doku, karaciğer ve kaslarda glukoz taşıyıcı-4'ü (GLUT-4) down-regule eder, IR ve T2DM gelişimine katkıda bulunur. (69) Bozulmuş glukoz toleransı olan normoglisemik deneklerde RBP-4 serum düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. RBP-4 serum seviyeleri, IR ve BKİ ile pozitif ilişkilidir. Obez kişilerde RBP-4 yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve insülin duyarlılığı ile negatif olarak ilişkilidir. Benzer şekilde, dolaşımdaki RBP-4 serum seviyeleri, açlık kan şekeri ve HbA1c ile pozitif korelasyonludur . RBP-4; glikoz atılım hızı, insülin duyarlılığı, beta hücre fonksiyonu ve hepatik glukoneogenez ile negatif ilişkilidir.(70)

Tip 2 DM tanılı ve/veya obez hastaların daha çok viseral yağ dokularında olmakla birlikte tüm yağ dokudaki RBP-4 mRNA düzeyleri ile serum RBP-4 düzeyleri korele bulunmuştur. Bunun yanı sıra insülin direnci olan hastalardaki yüksek serum RBP-4 düzeylerinin, yüksek portal RBP-4 düzeyi ve hepatik insülin rezistansı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (71)

İnsülin direnci, periferik ve adipoz dokulardaki inflamatuvar değişikliklerin indüksiyonu yolu ile RBP-4'ü yükseltebilir. Yağ dokusu makrofajları, bir kısır döngü ile insülin direncine neden olan RBP-4 üretebilir. Ek olarak, yüksek RBP-4 düzeyleri yağ dokudaki inflamasyon ve makrofaj aktivasyonu ile ilişkilidir. RBP-4, JAK2 / STAT5 sinyal yolağı aracılığı ile makrofajlardan TNF-alfa, IL-1, IL-2 ve IL-12 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını aktive eder. Ayrıca RBP-4, insülin salgılanmasında aracı olan ve aynı zamanda inflamasyonun negatif düzenlenmesinde etkili olan PPAR ekspresyonunu inhibe eder. (72,73)

Tüm. Bu nedenlerle, RBP-4 inflamatuvar yolakların aktivasyonu yolu ile doğrudan veya dolaylı olarak insülin direncine yol açar. RBP-4 plazmada iki biçimde bulunur: holo-RBP-4 (retinole bağlı) ve apo-RBP-4 (serbest olan). Apo-RBP-4, makrofajlardan pro-inflamatuvar sitokin salgılanmasının indüksiyonunda holo-RBP-4'ten yaklaşık 10-100 kat daha etkilidir. İnsülin direnci, toplam RBP-4 serum

seviyesinden daha çok yüksek apo-RBP-4 düzeyleri ile ilişkilidir. Sonuç olarak RBP-4 (esas olarak apo-RBP-4), genetik olarak yatkın kişilerde visceral obezite, insülin direnci ve Tip 2 DM riskinin taranmasında yeni bir biyolojik belirteç olarak kabul edilir. (74)

RBP-4, kaslarda insülin ile uyarılan fosfoinozimid-3-kinaz aktivitesinin ve tirozin fosforilasyonunun inhibisyonunu sağlar. Ayrıca hepatik glukoneojenik enzim fosfoenolpiruvat kinazın uyarılması, protein kinaz fosforilasyonu ve mitojenle aktive edilmiş protein kinazın (MAPK) baskılanması gibi farklı yollarla insülin direncine yol açar. (75)

Viseral yağ dokuda bozulmuş GLUT-4, kas glukoz alımında bozulmaya ve hepatik glukoneojenez indüksiyonuna neden olarak insülin direnci ve hiperglisemiye neden olan RBP-4'ün, etkilenen adipositlerden salınmasına neden olur. Bu nedenle RBP-4; obezite insülin direnci ve Tip 2 DM'yi birbirine bağlayan diyabetojenik bir faktör olarak kabul edilir. (76)

Hipertrigliseridemi, Tip 2 DM ve insülin direnci olan bireylerde yaygın bir lipid anormallığıdır. Bunun nedeni ise bu bireylerde insülin aktivitesinin azalması, lipoprotein lipaz aktivitesinde azalma ve hepatik trigliserid üretiminde artış olmasıdır. Bununla birlikte deney hayvanlarına RBP-4 uygulanması hepatik trigliserit üretimini ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) sekresyonunu uyardığı gözlemlenmiştir. (77) Bu nedenle, RBP-4 ile indüklenen hipertrigliseridemi doğrudan veya dolaylı olarak insülin direnci ve/veya Tip 2 DM'yi indükleyebilir. Ayrıca, RBP-4 hücrel apolipoprotein B'nin (ApoB) transkripsiyonunu ve sekresyonunu aktive eder. Hem hücre içi ApoB hem de mikrozomal trigliserit transfer proteini (MTP) lipidleri ApoB'ye aktarır. Yüksek RBP-4, trigliserit salınımı için MTP'yi aktive eder ve preproteinin aktivasyonu yolu ile LDL reseptörlerinin regresyonu subtilin kinaz-9 ekspresyonunu dönüştürür. (78) RBP-4'ün plazma seviyeleri, dolaşımdaki RBP-4 ile negatif korelasyon gösterdiğinden serum lipid profili ile ilişkilidir, ancak LDL-kolesterol, toplam kolesterol, trigliserit, ApoB ve küçük-yoğun LDL (sdLDL) ile pozitif korelasyon vardır. (79) RBP-4, RBP-4 ve ApoB içeren lipoprotein arasındaki lipoprotein benzerliğinden dolayı diyetle indüklenen ApoB ve sdLDL değişikliklerinin prediktörü olarak kabul edilir. Ayrıca

RBP-4, ApoB içeren lipoprotein metabolizmasından sorumlu olan metabolik yolları da etkiler. (80) RBP-4, hepatik lipaz aktivitesinin uyarılması ve trigliseritten zengin ApoB lipoproteininin salgılanması sonucu LDL ve VLDL'yi arttırarak hipertrigliseridemiye neden olur (80) Bu nedenle RBP-4, hepatik ve ekstrahepatik yolların serum trigliserit düzeylerini yükseltebilir.

RBP-4'ün vasküler ve adipoz dokularda inflamatuvar ve immünolojik değişikliklerin indüksiyonu ve başlatılması yoluyla kardiyometabolik komplikasyonlarda rol oynadığı öne sürülmüştür. (81) Dolaşımdaki yüksek RBP-4 seviyeleri; kardiyomiyopati, koroner arter hastalığı (KAH), kalp yetmezliği, karotis darlığı ve ateroskleroz dahil olmak üzere bir çok kardiyovasküler bozukluğun gelişimi ve ilerlemesi ile bağlantılıdır.(82,83)

İnme, fokal nörolojik defisit olarak tanımlanır ve en yaygın nörolojik bozukluktur. Tüm inmelerin %85'inin iskemik %15 inin ise hemoraiik olduğu bilinmektedir (84) RBP-4, retinolü karaciğerden periferik dokulara ve beyne iletir; bu durum nörogenez ve nöroplastisite yoluyla beyin gelişimi için önemlidir. Ek olarak RBP-4 ve retinol, iskemik inme sırasında nöroinflamasyonu düzenler. (85) Dolaşımdaki yüksek RBP-4 seviyelerinin iskemik inme ile ilişkili olduğu ve iskemik inme için bir risk faktörü olarak kabul edilebileceğini destekler çalışmalar mevcuttur (86)

Metabolik sendrom; santral obezite, hiperglisemi, dislipidemi ve hipertansiyonu bünyesinde barındıran bir metabolik bozukluktur. Metabolik sendrom genellikle kardiyovasküler bozukluk ve Tip 2 DM ile ilişkilidir.(87) Hayvan deneylerinde RBP-4'ün farelerde hepatik fosfoenolpiruvat kinazın aktivasyonu ve kas GLUT-4'ünün downregulasyonu yoluyla insülin direncini ve metabolik sendromun diğer bileşenlerini indüklediği gösterilmiştir.(88) Yüksek RBP-4 düzeylerinin; coğrafi ve antropometrik faktörler ,yaşam tarzı ve aile öyküsünden bağımsız olarak hipertansiyon, insülin direnci ve diğer metabolik sendrom bileşenlerinin şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (89)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza 01.10.2020 – 15.02.2021 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diyabet ve Genel Dahiliye polikliniklerine başvuran, 25-85 yaş arası, çalışma için onamı alınmış, kooperasyon ve oryantasyonu yeterli olan, son 3 ayda APG, HbA1c, mikroalbüminüri, CRP ve lipid profili bakılmış Tip 2 diyabet tanılı 82 hasta dahil edildi. Hastalardan 5 cc kan alınıp süratle oda ısısında 3000 devirde santrifüj edildi. Serum örnekleri çalışılınca kadar hastanemiz biyokimya laboratuvarında -80 derecede muhafaza edildi.

Çalışmamıza 25 yaşından büyük, çalışma için onamı bulunan, çalışmaya gönüllü olan, kooperasyon ve oryantasyonu yeterli Tip 2 diyabet tanısı olan hastalar dahil edildi. Gebe, akut enfeksiyon, akut vasküler olay, malignite hikayesi olanlar, ileri evre böbrek yetmezliği olanlar, karaciğer yetmezliği olanlar, kalp yetmezliği tanısı olan hastalar, kooperasyon ve oryantasyonu yetersiz hastalar çalışma dışı bırakıldı.

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul Komisyonu'nun 16.10.2020 tarih ve 2558 numaralı etik kurul onayı ile çalışmaya başlanmış olup, hastaların yaş ve cinsiyet bilgileri, ek hastalıkları, insülin ve/veya OAD kullanımının varlığı, DM süresi, WBC, HGB, PLT, HbA1c, GGT, ürik asit, GFR, CRP, lipid profili ve spot idrarda mikroalbümin düzeyi Hastane Bilgi Yönetim Sisteminden elde edildi. Diyabetik retinopati varlığı ve evresi hastanemiz göz kliniğinde her biri aynı hekim tarafından değerlendirilmek üzere fundoskopik muayene ile belirlendi.

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında yapılmış kan sonuçları veri olarak değerlendirmeye alındı. Biyokimya sonuçları en az 8 saatlik gece açlığından sonra sabah alınan kan örneklerine aitti. Hastanemiz Biyokimya Laboratuvarında muhafaza edilen serum örnekleri ile uygun kit temin edildiğinde retinol binding protein-4 düzeyi çalışıldı. Numuneler yarışmalı enzim bağlı immün ölçüm yöntemi ile çalışıldı (abbexa, Cambridge, CB+0EY, UK). Retinol binding protein-4 spesifik antikor bağlı 96 kuyucuğa numuneler pipetlendi. Biotin bağlı retinol binding protein-4 ile bağlı olmayan arasında yarışmalı bağlanma gerçekleşti. Bağlanmayanlar yıkandı. Avidin ile bağlı horseradish peroksidaz

eklendi. İnkübasyondan sonra substrat eklendi. Oluşan renk 450 nm de mikropalak okuyucu tarafından fotometrik olarak okundu.

Retinol binding protein-4 düzeyini belirtmede kullanılan birimimiz ng/ml’ dir.

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 17.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, medyan değerleri kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyenler (nonparametrik) gruplar değerlendirilirken Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Ölçümsel verilerin birbiri ile analizinde Spearman Korelasyon Testinden faydalanılmıştır. P-değerinin 0.05’in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya retinopatisi olmayan gruptan 12 kadın, 11 erkek, hafif retinopati grubundan 16 kadın 13 erkek ve ağır retinopati grubundan ise 18 kadın, 12 erkek olmak üzere çalışmaya toplam 82 hasta katılmıştır. Retinopatisi olmayan grupta 23 kişide OAD kullanımı, hafif retinopati grubunda 24 kişide OAD kullanımı ve ağır retinopati grubunda 27 kişide OAD kullanımı mevcuttur. Retinopati olmayan grupta 7 kişide insülin kullanımı, hafif retinopati grubunda 18 kişide insülin kullanımı ve ağır retinopati grubunda ise 24 kişide insülin kullanımı vardır. Retinopatisi olmayan grupta 7 kişide ek hastalık varken, hafif retinopati grubunda 19 kişide ve ağır retinopati grubunda ise 15 kişide ek hastalık vardır. Retinopatisi olmayan grupta 6 kişide hipertansiyon varken, hafif retinopati grubunda 16 kişide ve ağır retinopati grubunda ise 12 kişide hipertansiyon vardır. Çalışmaya katılan retinopatisi olmayan hastaların yaş ortalaması $56,13 \pm 9,16$, hafif retinopati grubunun yaş ortalaması $61,76 \pm 7,03$ ve ağır retinopati grubunun yaş ortalaması ise $58,50 \pm 9,24$ 'tür. Retinopatisi olmayan grubun DM süresi ortalaması $8,35 \pm 4,75$ yıl, hafif retinopati grubunun DM süresi ortalaması $15,31 \pm 6,43$ yıl ve ağır retinopati grubunun DM süresi ortalaması ise $16,87 \pm 8,03$ yıldır. Retinopatisi olmayan grubun WBC değeri ortalaması $7577,83 \pm 1249,50$ $\mu\text{l/ml}$ hafif retinopati grubunun WBC değeri ortalaması $7554,10 \pm 2062,88$ $\mu\text{l/ml}$ ve ağır retinopati grubu WBC ortalaması ise $8202,33 \pm 2564,80$ $\mu\text{l/ml}$ 'dir. Retinopatisi olmayan grubun nötrofil değeri ortalaması $4253,91 \pm 1048,75$ $\mu\text{l/ml}$, hafif retinopati grubunun nötrofil değeri ortalaması $4418,34 \pm 1651,37$ $\mu\text{l/ml}$ ve ağır retinopati grubu nötrofil değeri ortalaması ise $4974,33 \pm 1919,51$ $\mu\text{l/ml}$

'dir. Retinopati olmayan grubun hemoglobin değeri ortalaması $14,20 \pm 1,88$ g/dl hafif retinopati grubunun hemoglobin değeri ortalaması $13,68 \pm 1,46$ g/dl ve ağır retinopati grubu hemoglobin değeri ortalaması ise $13,35 \pm 1,55$ g/dl'dir. Retinopatisi olmayan grubun PLT/1000 değeri ortalaması $269,91 \pm 62,30$ mm^3 hafif retinopati grubunun PLT/1000 değeri ortalaması $258,83 \pm 60,35$ mm^3 ve ağır retinopati grubunun PLT/1000 mm^3 değeri ortalaması ise $262,33 \pm 78,44$ mm^3 'tür. Retinopatisi olmayan grubun GFR değeri ortalaması $92,44 \pm 17,34$ ml/dk/1.73m² hafif retinopati

grubunun GFR değeri ortalaması $88,75 \pm 16,40$ ml/dk/1.73m² ve ağır retinopati grubu GFR değeri ortalaması ise $88,04 \pm 22,54$ ml/dk/1.73m²

'tür. Retinopatisi olmayan grubun GGT değeri ortalaması $23,09 \pm 11,34$ U/L, hafif retinopatisi olan grubun GGT değeri ortalaması $28,28 \pm 17,77$ U/L ve ağır retinopatisi olan grubun GGT değeri ortalaması $24,83 \pm 12,47$ U/L'dir. Retinopatisi olmayan grubun TG ortalaması $151,03 \pm 74,42$ mg/dl, hafif retinopati grubunun TG ortalaması $182,75 \pm 87,74$ mg/dl ve ağır retinopatisi olan grubun TG ortalaması ise $240,48 \pm 209,90$ mg/dl'dir. Retinopati olmayan grubun LDL değeri ortalaması $102,17 \pm 28,20$ mg/dl, hafif retinopati grubunun LDL değeri ortalaması $105,24 \pm 33,38$ mg/dl ve ağır retinopati grubu LDL değeri ortalaması ise $123,97 \pm 47,20$ mg/dl'dir. Retinopatisi olmayan grubun ürik asit değeri ortalaması $4,70 \pm 1,31$ mg/dl, hafif retinopati grubunun ürik asit değeri ortalaması $4,46 \pm 1,08$ mg/dl ve ağır retinopati grubunun ürik asit değeri ortalaması ise $4,98 \pm 1,68$ mg/dl'dir.

Retinopatisi olmayan grubun CRP değeri ortalaması $3,55 \pm 3,04$ mg/L, hafif retinopati grubunun CRP değeri ortalaması $3,88 \pm 3,88$ mg/L ve ağır retinopati grubunun CRP değeri ortalaması $6,53 \pm 8,74$ mg/L'dir. Retinopatisi olmayan grubun HbA1C değeri ortalaması $7,80 \pm 1,60$, hafif retinopati grubunun HbA1C değeri ortalaması $8,52 \pm 1,74$ ve ağır retinopati grubunun HbA1C değeri ortalaması ise $9,06 \pm 2,32$ 'dir. Retinopatisi olmayan grubun mikroalbumin / kreatinin oranı ortalaması $43,43 \pm 98,76$, hafif retinopati grubunun mikroalbumin / kreatinin oranı değeri ortalaması $89,00 \pm 118,79$ ve ağır retinopati grubunun mikroalbumin / kreatinin oranı değeri ortalaması ise $166,17 \pm 268,46$ 'dır. Retinopatisi olmayan grubun RBP-4 değeri ortalaması $0,468 \pm 0,15$ ng/ml, hafif retinopati grubunun RBP-4 değeri ortalaması $0,547 \pm 0,16$ ng/ml ve ağır retinopati grubunun RBP-4 değeri ortalaması ise $0,591 \pm 0,18$ ng/ml'dir

Tablo 3. Hastaların demografik ve biyokimyasal verileri

		Retinopati yok		Hafif Retinopati		Ağır Retinopati	
		n	%	n	%	n	%
Cinsiyet	Kadın	12	(52,17)	16	(55,17)	18	(60,00)
	Erkek	11	(47,83)	13	(44,83)	12	(40,00)
OAD	Yok	0	(0,00)	5	(17,24)	3	(10,00)
	Var	23	(100,00)	24	(82,76)	27	(90,00)
İnsülin	Yok	16	(69,57)	11	(37,93)	6	(20,00)
	Var	7	(30,43)	18	(62,07)	24	(80,00)
Ek Hastalık	Yok	16	(69,57)	10	(34,48)	15	(50,00)
	Var	7	(30,43)	19	(65,52)	15	(50,00)
HT	Yok	17	(73,91)	13	(44,83)	17	(58,62)
	Var	6	(26,09)	16	(55,17)	12	(41,38)
Yaş		56,13±9,16	57,00	61,76±7,03	62,00	58,50±9,24	57,50
DM süresi		8,35±4,75	7,00	15,31±6,43	15,00	16,87±8,03	20,00
WBC		7577,83±1249,50	7380,00	7554,10±2062,88	7440,00	8202,33±2564,80	8010,00
NEU		4253,91±1048,75	4170,00	4418,34±1651,37	4300,00	4974,33±1919,51	4710,00
HB		14,20±1,88	13,70	13,68±1,46	13,70	13,35±1,55	13,25
PLT/1000		269,91±62,30	269,00	258,83±60,35	258,00	262,33±78,44	266,50
GFR		92,44±17,34	96,26	88,75±16,40	93,90	88,04±22,54	93,91
GGT		23,09±11,34	19,00	28,28±17,77	24,00	24,83±12,47	22,50
TG		151,03±74,42	135,00	182,75±87,74	158,00	240,48±209,90	164,20
LDL		102,17±28,20	100,00	105,24±33,38	101,00	123,97±47,20	113,50
Ürik Asit		4,70±1,31	4,50	4,46±1,08	4,30	4,98±1,68	4,75
CRP		3,55±3,04	2,64	3,88±3,88	1,47	6,53±8,74	2,35
HBA1C		7,80±1,60	7,40	8,52±1,74	8,10	9,06±2,32	8,85
Albuminüri		43,43±98,76	8,00	89,00±118,79	35,00	166,17±268,46	26,50
RBP-4		0,468±0,15	0,423	0,547±0,16	0,499	0,591±0,18	0,567

*n yerine ort+s.s., % yerine medyan verilmiştir.

Retinopati olmayan, hafif retinopatisi olan ve ağır retinopatisi olan gruplarda cinsiyet, OAD kullanımı , insülin kullanımı , ek hastalık ve hipertansiyon ile RBP-4 düzeyi oranları karşılaştırılmıştır ve herhangi bir anlamlılık saptanmamıştır.

Tablo 4. Vaka kontrol gruplarının cinsiyet, OAD kullanımı, insülin kullanımı, ek hastalık varlığı ve HT varlığı dağılımı

			RBP-4			p
			Ort.	s.s.	Medyan	
Retinopati yok	Cinsiyet	Kadın	0,456	±0,146	0,452	0,712
		Erkek	0,482	±0,151	0,423	
	OAD	Var	0,468	±0,146	0,423	***
		Yok	.	.	.	
	İnsülin	Var	0,460	±0,165	0,384	0,593
		Yok	0,472	±0,142	0,443	
	Ek Hastalık	Var	0,469	±0,103	0,484	0,738
		Yok	0,468	±0,164	0,419	
	HT	Var	0,445	±0,088	0,473	0,834
		Yok	0,476	±0,163	0,420	
Hafif Retinopati	Cinsiyet	Kadın	0,520	±0,106	0,504	0,661
		Erkek	0,579	±0,200	0,487	
	OAD	Var	0,557	±0,165	0,511	0,341
		Yok	0,498	±0,091	0,471	
	İnsülin	Var	0,557	±0,127	0,504	0,357
		Yok	0,531	±0,198	0,455	
	Ek Hastalık	Var	0,567	±0,164	0,541	0,449
		Yok	0,508	±0,137	0,482	
	HT	Var	0,580	±0,174	0,554	0,303
		Yok	0,505	±0,122	0,476	
Ağır Retinopati	Cinsiyet	Kadın	0,546	±0,138	0,565	0,212
		Erkek	0,660	±0,221	0,618	
	OAD	Var	0,562	±0,149	0,561	0,072
		Yok	0,852	±0,275	0,896	
	İnsülin	Var	0,604	±0,186	0,576	0,407
		Yok	0,540	±0,168	0,523	
	Ek Hastalık	Var	0,630	±0,147	0,608	0,062
		Yok	0,553	±0,208	0,507	
	HT	Var	0,622	±0,163	0,594	0,191
		Yok	0,562	±0,197	0,551	

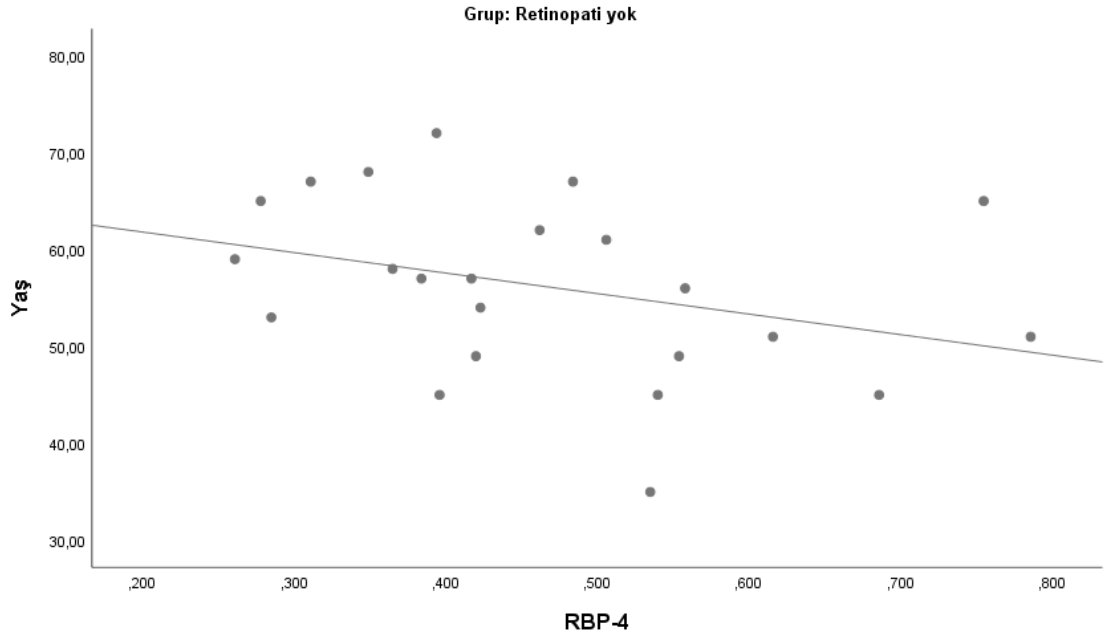
Mann Whitney U Testi

Retinopatisi olmayan, hafif retinopatisi olan ve ağır retinopatisi olan gruplarda RBP-4 düzeyleri ile yaş, DM süresi, WBC, NEU, HB, PLT/1000, GFR, GGT, TG, LDL, Ürik Asit, CRP, HbA1C ve mikroalbumin / kreatin oranı değerleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Retinopatisi olmayan grupta yaş ile RBP-4 düzeyi arasında ters yönlü ilişki vardır. Ağır retinopati grubunda ise mikroalbumin / kreatinin oranı ile RBP-4 düzeyi arasında aynı yönlü ilişki vardır.

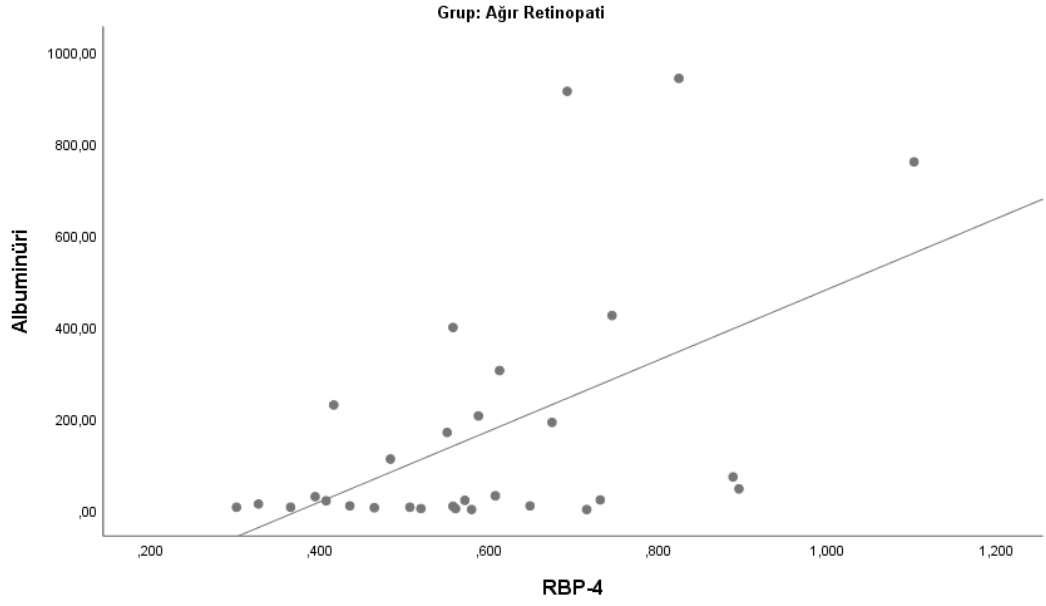
Tablo 5. Hastaların retinopati varlığı ve evresi ile biyokimyasal ve demografik verilerinin kıyaslanması

	Retinopati yok		Hafif Retinopati		Ağır Retinopati	
	RBP-4		RBP-4		RBP-4	
	r	p	r	p	r	p
Yaş	-0,433	0,039	0,114	0,557	-0,113	0,552
DM süresi	-0,300	0,164	-0,071	0,713	-0,135	0,478
WBC	0,019	0,932	0,225	0,241	0,122	0,522
NEU	-0,047	0,830	0,115	0,554	0,027	0,888
HB	0,147	0,504	0,192	0,319	-0,186	0,326
PLT/1000	-0,124	0,573	0,004	0,983	0,093	0,624
GFR	0,051	0,816	-0,182	0,345	-0,235	0,212
GGT	0,121	0,583	-0,081	0,675	-0,150	0,430
TG	0,260	0,231	0,153	0,427	0,282	0,131
LDL	-0,036	0,872	-0,034	0,861	0,236	0,210
Ürik Asit	0,044	0,844	0,140	0,468	0,287	0,124
CRP	0,126	0,565	-0,117	0,545	0,162	0,392
HBA1C	-0,204	0,352	0,129	0,506	-0,218	0,246
Albuminüri	-0,021	0,925	0,252	0,188	0,433	0,017

Spearman Korelasyon Testi



Şekil 2. Non-retinopatik grupta RBP-4 düzeyi ile yaş ilişkisi



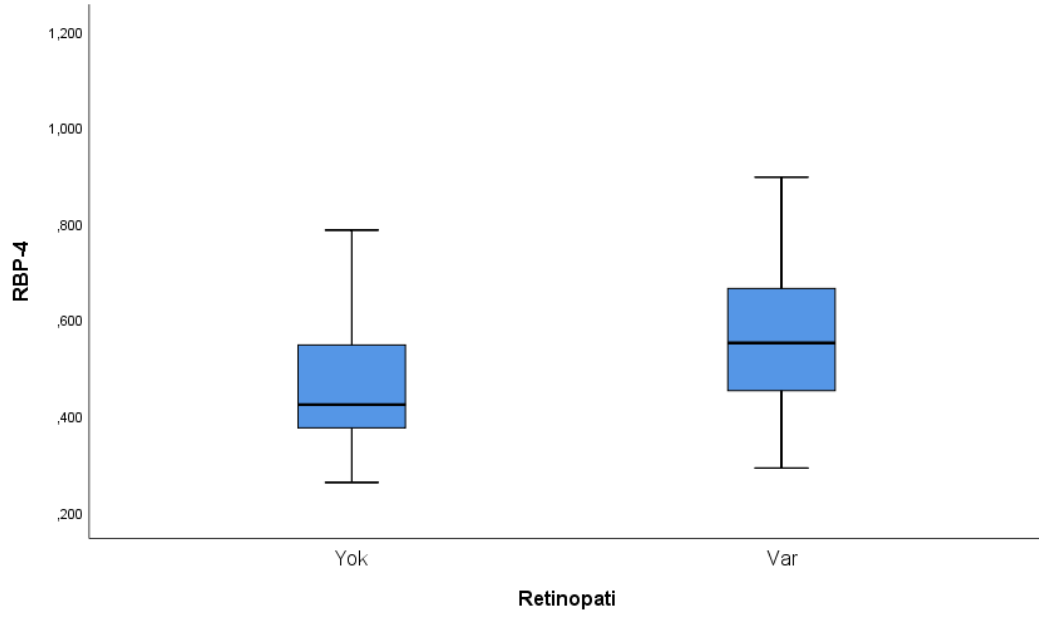
Şekil 3. Ağır retinopati grubunda RBP-4 düzeyi ile mikroalbumin / kreatinin oranı ilişkisi

Retinopati varlığı ile RBP-4 değerleri karşılaştırılmıştır ve anlamlı ilişki bulunmuştur. Retinopati olan grupta RBP-4 değerleri Retinopati olmayan gruba göre daha yüksektir.

Tablo 6. Diyabetik retinopati varlığı/yokluğu ile RBP-4 düzeyi ilişkisi

	Retinopati						p
	Var			Yok			
	Ort.	s.s.	Medyan	Ort.	s.s.	Medyan	
RBP-4	0,569	±0,169	0,551	0,468	±0,146	0,423	0,009

Mann Whitney U Testi



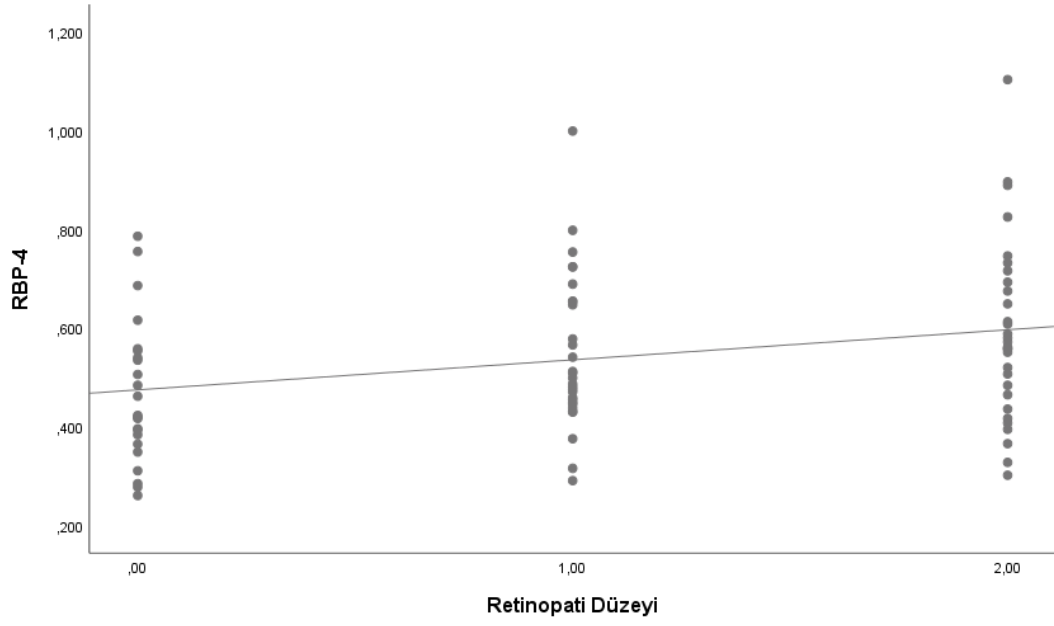
Şekil 4. Diyabetik retinopati varlığı/yokluğu ile RBP-4 düzeyi ilişkisi

Retinopati düzeyleri ile RBP-4 düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Retinopati düzeyi ile RBP-4 düzeyi arasında aynı yönlü ilişki saptanmıştır.

Tablo 7. Diyabetik retinopati evresi ile RBP-4 düzeyi arasındaki ilişki

	r	p
Retinopati Evresi-RBP-4	0,298	0,007

Spearman Korelasyon Testi



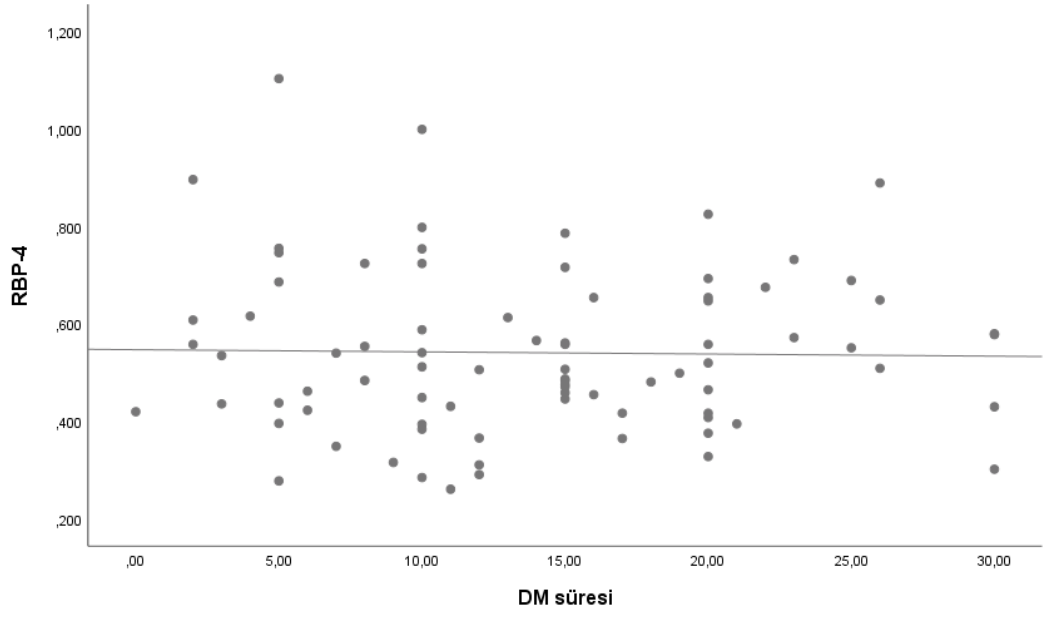
Şekil 5. Diyabetik retinopati evresi ile RBP-4 düzeyi arasındaki ilişki

Diyabet süresi ile RBP-4 düzeyi arasındaki ilişki incelenmiştir ve herhangi bir anlamlılık saptanmamıştır.

Tablo 8. Diyabet süresi ile RBP-4 düzeyi arasındaki ilişki

	RBP-4	
	r	p
DM süresi	0,021	0,851

Spearman Korelasyon Testi



Şekil 6. Diyabet süresi ile RBP-4 düzeyi arasındaki ilişki

5. TARTIŞMA

Diabetes mellitus kronik, ciddi komplikasyonlarla seyreden, erişkin morbidite ve mortalitenin günümüzde önde gelen sebeplerinden birisidir. İnsülin sekresyon bozukluğu ya da rezistansı ile giden ve persistan hiperglisemi ile karakterize heterojen bir grup hastalıktır. Anormal glukoz metabolizmasının sonucu olan glikozilasyon ve hiperlipidemiye ek olarak, persistan hiperglisemik bu durum retinopati, nefropati, nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonlar ile KAH gibi makrovasküler komplikasyonlara; bunlar da artmış mortalite ve morbiditeye sebep olmaktadır (90-91)

Diyabetik retinopati erişkin yaştaki görme kaybının en sık sebebidir. (34) Artan diyabet prevelansı ile birlikte diyabetik retinopatinin erken tanı ve tedavisi giderek önem kazanmakta ve erken tanı için yeni teknik ve testlerin önemi giderek artmaktadır.

Bu çalışmamızda plazma RBP-4 düzeyi ile diyabetin diyabetik retinopati komplikasyonu ile ve hastaların biyokimyasal parametreleri ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızdaki başlıca bulgular;

-Diyabetik retinopati saptanan vaka grubunun plazma RBP-4 düzeyleri ile bu komplikasyonun olmadığı kontrol grubunun plazma RBP-4 düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon olduğu

-Plazma RBP-4 düzeyleri ile diyabetik retinopati evresi arasında anlamlı korelasyon olduğu

-Plazma RBP-4 düzeyleri ile WBC, HGB, PLT, HbA1c, LDL, GGT, Trigliserid, CRP, Ürik asit değerleri arasında anlamlı korelasyon olmadığı

-Diyabetik retinopatisi saptanmayan kontrol grubunda plazma RBP-4 düzeyleri ile yaş arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu

-Ağır diyabetik retinopati saptanan grupta plazma RBP-4 düzeyleri ile mikroalbumin/kreatinin oranı arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu

-Tip 2 Diyabetes mellitus tanı alma süresi ile RBP-4 düzeyleri arasında anlamsız da olsa pozitif korelasyon olduğu

-Hastaların cinsiyeti, yaşı, hipertansiyon tanısı varlığı/yokluğu, insülin ve/veya OAD kullanımı ile plazma RBP-4 düzeyleri arasında anlamlı korelasyon olmadığıdır.

Çalışmamızda Tip 2 diyabetik bireylerde plazma RBP-4 düzeyi $0,468 \pm 0,15$ ng/ml olarak saptandı. Literatür ile karşılaştırıldığında plazma RBP-4 ölçüm yöntemleri arasında fark olmadığı benzer çalışmalarda da bizim çalıştığımız şekilde ELİSA yöntemi kullanıldığı görüldü. Chunmei Zhang ve arkadaşlarının çalışmasında diyabetik hastaların plazma RBP-4 düzeyi ortalaması 0.46 ng/ml, Z-Z Li ve arkadaşlarının çalışmasında ise serum RBP-4 düzeyi ortalaması 19.73 ng/ml saptanmış. Z-Z Li ve arkadaşlarının çalışmasında RBP-4 düzeyi ortalamasının farklı çıkması , plazma yerine serumda çalışılmasından kaynaklanıyor olabilir.(96-97)

Serum RBP-4 konsantrasyon düzeyinin; obez bireylerde , insülin direnci mevcut bireylerde , bozulmuş glukoz toleransı olan bireylerde ve normoglisemik ancak hiperglisemik aile öyküsü olan bireylerde yüksek olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır.(92-93) Ayrıca serum RBP-4 düzeyinin visceral yağlanma ve metabolik sendromla ilgili olduğunu gösteren çalışmalar da vardır.(94-95)

Xingchun Wangs ve arkadaşlarının obez bireylerde yapmış olduğu çalışmada, laparoskopik sleeve gastrektomi öncesinde hastaların HbA1c, BKİ, serum RBP-4 düzeyleri ölçülmüş. Operasyon sonrası 3. ve 6. ayda bu parametreler tekrar değerlendirilmiş ve hem 3 hem de 6. Ayda HbA1c, BKİ ve RBP-4 seviyelerinde anlamlı düşüş saptanmış. (98) Bu da bize RBP-4 düzeylerinin insülin direncini değerlendirme konusunda yardımcı olabileceğini göstermektedir. Bizim çalışmamızda HbA1c düzeyi ile plazma RBP-4 düzeyi arasında anlamlı olmasa da pozitif korelasyon tespit ettik.

Aleksandra Klisic ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada serum RBP-4 düzeyleri ile üriner albuminüri arasındaki ilişki incelenmiş ve hastalar GFR 60 ml/dk/1.73m² altı ve üzeri olarak gruplandırılmış. İki grup arasında hem idrar albuminüri hem de serum RBP-4 düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmış ancak serum RBP-4 düzeyleri arasındaki korelasyonun albuminüriden daha anlamlı olduğu görülmüş. Bununla birlikte renal hasarın tespitinde serum RBP-4 düzeylerinin üriner albuminüriden daha sensitif olabileceği sonucuna varılmış (99). Bizim çalışmamızda da ağır retinopati grubunda plazma RBP-4 düzeyleri ile mikroalbumin/kreatinin oranları arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandığı görülmüştür.

Kohzo Takebayashi ve arkadaşlarının non-diyabetik ve diyabetik hastalardan oluşan 102 hastalık çalışmasında diyabetik hastaların RBP-4 düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmış. Buna ek olarak RBP-4 ile trigliserid düzeyleri arasında da istatistiksel anlamlı fark saptanmış. (100) Bizim çalışmamızda ise plazma RBP-4 düzeyleri ile trigliserid düzeyleri arasında anlamlı olmasa da pozitif korelasyon saptanmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşamamasının sebebi Kohzo ve arkadaşlarının çalışmasında kontrol grubu olarak non- diyabetik hastaların bizim örneklem grubumuzun ise tamamen diyabetik hastalardan oluşması olabilir. Bu bize RBP-4 düzeylerinin insülin direnci ve metabolik sendromun da belirteçlerinden biri olabileceğini hatta patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmekte.

Qin Yang ve arkadaşlarının deney ratları üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada, insülin direnci saptanan deneklere PPAR-gamma duyarlılaştırıcı ajan rosiglitazon verilmiş.Öncesi ve 3 hafta sonrası RBP-4 düzeyleri ölçülerek kıyaslanmış. 3 haftanın sonunda ratların RBP-4 düzeyleri istatistiksel anlamlı düzeyde düşük saptanmış.(101) Bu durum bize RBP-4 düzeylerinin hem metabolik sendrom patogenezinde yer alabileceğini hem de tedavi takibinde kullanılabileceğini düşündürmekle birlikte Qin Yang ve arkadaşlarının çalışmasının deney ratları üzerinde yapılması, hali hazırda kullanımı kısıtlanmış rosiglitazonla yapılmış olması çalışmanın negatif yönleri gibi görünse de RBP-4 ile ilgili yeni çalışmalar için yol gösterici olabileceği de bir gerçektir.

Ulaştığımız tüm bu verilere ek olarak çalışmamızın bazı eksiklikleri mevcuttu.Bunlar; hasta sayımızın kısıtlı oluşu, hastaların uzun süreli takiplerinin yapılamaması, plazma RBP-4 seviyelerinin bir kez bakılabilmesi, kullanılan ilaçlar gibi plazma RBP-4 düzeyini etkileyebilecek parametrelerin göz önüne alınamamış olması ve diyabetik retinopati tanı ve evrelemesinin retinal BT-anjio yerine fundoskopik muayene ile değerlendirilmesi olarak sayılabilir. Bununla birlikte çalışmamızda diyabetin diyabetik retinopati komplikasyonu/evresi ile plazma RBP-4 seviyesi arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit ettik. Bu sonuçla, çalışmamızın RBP-4' n diyabetik retinopatinin tarama ve tanısındaki yerini ve önemini vurgulamak adına önemli olduğunu düşünmekteyiz.



6. SONUÇ

Diyabet bütün dünyayı ilgilendiren öncemli bir sağlık sorunudur.IDF'in son verilerine göre dünyada 463 milyon diyabet hastası vardır. Bu sayı her geçen yıl artmaktadır.Ülkemizde ise 2014 yılında yayınlanan PURE çalışmasının sonuçlarına göre diyabet prevalansı %15,5' e ulaşmıştır.Diyabet sebep olduğu mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarla mortalite ve morbitideyi etkilemekte ve sağlık harcamalarında artışa neden olmaktadır.

Hepatoselüler hücreler ve adiposit kaynaklı bir adipokin olan RBP-4'ün insülin direnci ve metabolik sendromun patogenezinde rol alabileceği düşünülmektedir.Diyabetik hasta gruplarında plazma RBP-4 seviyesinin sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak yüksek saptandığı birçok çalışmada gösterilmiştir.Biz bu çalışmamızda Tip-2 diyabetik hastalar içerisinde diyabetik retinopati komplikasyonu hafif olan , orta-ağır olan ve diyabetik retinopatisi olmayan grupları karşılaştırdık. Plazma RBP-4 düzeylerinin retinopati mevcut hastalarda retinopati olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu gördük. Ayrıca RBP-4 düzeylerinin retinopati evresi ilerledikçe arttığını gördük. İlerleyen dönemlerde RBP-4'ün diyabetik retinopati tarama,erken tanı ve evrelemesinde kullanılabileceğini düşünmekteyiz.Bununla birlikte daha fazla hasta sayısı ile dizayn edilmiş, çalışmaya alınan grupların yaş, cinsiyet, diyabet regülasyon durumu gibi parametrelerinin eşitlendiği, diyabetin tanı anında ve hastalığın seyrinde tekrarlayan ölçümlerin yer aldığı çalışmalar yapılmalı ve RBP-4'ün diyabet patogenezi ve mikrovasküler komplikasyonlardaki yerinin belirlenmesi için daha fazla ve daha geniş hasta gruplarında araştırma yapılmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2016: Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care 2016; 39 (Supplement 1): S13S22
2. Lakso M. Epidemiology and diagnosis of type 2 diabetes. In: Goldstein BJ, Müller-Wieland D, eds. Textbook of Type 2 Diabetes. New York: Martin Dunitz Taylor&Francis Group; 2003.p.1-12.
3. International Diabetes Federation, International Diabetes Federation, World Diabetes Foundation. Diabetes Atlas. 2nd ed. Brussel: International Diabetes Federation Publ. 2003.
4. Balkau B, Eschwege E. The diagnosis and classification of diabetes and impaired glucose regulation. In: Pickup JC, Williams G, eds. Textbook of Diabetes. 3rd ed. Vol. I. Masschusetts, Oxford, Victoria, Berlin, Turin: Blackwell Sci.;2003. Ch.2.1-2.13
5. Zimmet P, Williams J, de Courten M. In Wass JAM, Shalet SM, Gale E, Amiel S, eds. Diagnosis and classification of diabetes mellitus Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes. Oxford, New York: Oxford University Press; 2002.p.1635-46
6. Retinol binding protein 4 mediates MEHP-induced glucometabolic abnormalities in HepG2 cells. PMID : 31228551 DOI: 10.1016/j.tox.2019.06.007
7. Retinol binding protein in relation to diet, inflammation , immunity , and cardiovascular diseases PMID : 26567199 DOI: 10.3945/an.115.008292
8. Ultrasensitive nano-aptasensor for monitoring retinol binding protein 4 as a biomarker for diabetes prognosis at early stages PMID :31953481 DOI: 10.1038/s41598-019-57396-6
9. Association between retinol binding protein 4 and diabetic retinopathy among type-2 diabetic patients:a meta-analysis PMID:32405713 DOI :10.1007/s00592-020-01535-3
10. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Akalın S, Salman S, Dinçağ N, et al. (Eds). Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 9.Baskı, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) Yayınları Ankara, BAYT Matbaacılık 2017
11. National Diabetes data group. Classification and diagnosis of Diabetes mellitus and categories of glucose tolerance. Diabetes;1999; 28:1039-57.
12. Hatemi H. Diabetes Mellitusun Tarihçesi. Aktüel Tıp Dergisi 7: 497-499,1996. 70

13. Robert B. Ratter Sall. The History of Diabetes Mellitus In: Textbook of Diabetes, Volume 1. Third Edition. Pickup JC. Williams G. Eds.oxford:Blackwellsciecle:1.1- 1.21.
14. Watkins PJ, Drury PL, Howell SL: Diabetes and its management 5th ed. Blackwell Co 1996:3.
15. Kabalak T., Çetinkalp Ş. Tip 2 Diabetes Mellitus. İmamoğlu Ş.(editör). Diabetes Mellitus 2009. 3.baskı. İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık; 2009. 54-72.
16. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care. 2004; 27(5): 1047-53.
17. The İDF Diabetes Atlas Ninth edition 2019 provides the latest figures , informations and projections on diabetes worldwide.
18. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. Diabetes Res Clin Pract 2010; 87: 4-14.
19. Satman I, Yılmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S et al. Population-based study of Diyabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the turkish Diyabetes epidemiology study (TURDEP). Diyabetes Care. 2002 Sep;25 (9):1551-6
20. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelveyear trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol 2013; 28 (2): 169-180
21. Lear SA, Teo K, Gasevic D, Zhang X, Poirier PP, Rangarajan S et al. The association between ownership of common household devices and obesity and diabetes in high, middle and low income countries. CMAJ. 2014 Mar 4;186(4):258-66
22. McPhee SJ, Papadakis MA and Tierney LM. Current Medical Diagnosis & Treatment 2010, McGraw-Hill Medical, New York, 2010;
23. Satman İ, Yılmaz T, Çakır B, Sargın M: T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu: Birinci Basamakta Çalışan Hekimler İçin Diyabet Tanı ve Tedavi İzlem Rehberi, Ankara 2017
24. Global report on diabetes.World Health Organization, Geneva, 2016.
25. International Diabetes Federation (IDF), Diabetes Atlas 7th Edition, 2015, <http://www.diabetesatlas.org/>.
26. TURDEP-II Study Group. Diabetes epidemic in Turkey: results of the second population-based survey of diabetes and risk characteristics in Turkey (TURDEPII). Diabetologia 2011; 54: 140.

27. Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacopson AM, Moses AC, Smith RJ. Joslin's Diabetes Mellitus. Yumuk M(çev.ed). İstanbul Medikal Yayıncılık, 2008, ss 331-9.
28. Çolak R. Tip 2 diabetes mellitus tedavisinde inkretinler. J Exp Clin Med. 2012; 29:30-38.
29. DeFronzo RA, Eldor R, Abdul-Ghani M. Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. Diabetes Care 2013; 36(Suppl .2):127-38.
30. Kasper DL, Fauci AS, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine 19th ed. USA: McGraw Hill Education; 2015.
31. ADA Clinical Practice Recommendations. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2011;34 (Suppl.1): S62-S69.
32. Ulusal Diyabet Kongresi, Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi -2011.
33. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001;345:861-9.
34. Aiello LM. Perspectives on diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol 2003; 136:122.
35. Frank RN. Diabetic retinopathy. N Engl J Med 2004; 350:48.
36. Yılmaz T. İmamoğlu Ş (editör) Diabetes Mellitus. 1. Baskı. İstanbul: Deomed Yayıncılık; 2006; s55-6
37. Satman İ, DM tanı ve izleminde yeni kriterler, Türkiye klinikleri Journal of internal Medical Sciences 2007, 3(3):1-15.
38. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. Arch Ophthalmol. 1984;102:520-6.
39. Kohner EM, Aldington SJ, Stratton IM, United Kingdom Prospective Diabetes Study; diabetic retinopathy at diagnosis of non-insulin-dependent diabetes mellitus and associated risk factors, Arch Ophthalmol., 116, 297303, 1998.
40. Erbaş T, Dağdelen S. Diyabet ve Sinir Sistemi. İmamoğlu ş (editör). Diabetes Mellitus 2009. 3.baskı. İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık; 2009. 361-94.
41. Boru UT, Alp R, Sargın H, Koçer, Sargın M, Lüleci A, Yayla A. Prevalence of peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients attending a diabetes center in Turkey. Endocr J 2004;51: 563-82.

42. İlicin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S, İç Hastalıkları, Güneş Kitapevi, 2003, S:2311–2331.
43. Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, et al. Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Care* 2001;24:250-6. Batman V, Diyabetçi Nephropathy Treatment & Management, 2016. MEDSCAPE Erişim: (<http://emedicine.medscape.com/article/238946-treatment>).
44. Gill G (Editor). *Unstable and Brittle Diabetes*. Taylor & Francis, London, 2004.
45. Pahor M, Psaty BM, Furberg CD. New evidence on the prevention of cardiovascular events in hypertensive patients with type 2 diabetes. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1998;32 Suppl 2:S18-23.
46. Shaw LJ, Iskandrian AE. Prognostic value of gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol* 2004;11:171-85
47. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93
48. Hiatt WR. medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Eng J Med* 2001;344(21):1608-21.
49. Criqui MH. peripheral arterial disease-epidemiological aspects. *Vasc Med* 2001;6(3):3-7.
50. Biberoğlu İ, Süleyman Ü. Diyabetin Komplikasyonları, İlicin G (editör). *Temel iç hastalıkları*. Ankara: Güneş Kitapevi; 2003. 2321-232.
51. http://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/20200625154506-2020tbl_kilavuz86bf012d90.pdf
52. Chew EY, Davis MD, Danis RP, et al. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study. *Ophthalmology* 2014;121:2443–51
53. Duh EJ, Sun JK, Stitt AW. Diabetic retinopathy: current understanding, mechanisms, and treatment strategies. *JCI Insight*. 2017;2(14). pii: 93751.
54. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IX. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1989;107:237-43.
55. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*. 1984;102:520-6.

56. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. X. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 years or more. *Arch Ophthalmol* 1989;107:244-9.
57. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. VII. Diabetic nonproliferative retinal lesions. *Ophthalmology* 1987;94:1389-1400.
58. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment Study findings. *Ophthalmology* 1978;85:82-106.
59. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Four-year results of a randomized trial: Diabetic Retinopathy Study report 5. *Arch Ophthalmol* 1990;108:958-64.
60. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. 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* 1998;352:837-53.
61. Wang W, Lo AC. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6). pii: E1816.
62. 1-Vaisbuch E, Mazaki-Tovi S, Kusanovic JP, Erez O, Than NG, Kim SK, et al. Retinol binding protein 4: An adipokine associated with intra-amniotic infection/inflammation. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23:111-9
63. Kawaguchi R, Yu J, Honda J, Hu J, Whitelegge J, Ping P, et al. A membrane receptor for retinol binding protein mediates cellular uptake of Vitamin A. *Science* 2007;315:820-5.
64. Doldo E, Costanza G, Agostinelli S, Tarquini C, Ferlosio A, Arcuri G, et al. Vitamin A, cancer treatment and prevention: The new role of cellular retinol binding proteins. *Biomed Res Int* 2015;2015:624627.
65. Tan BK, Chen J, Lehnert H, Kennedy R, Randeva HS. Raised serum, adipocyte, and adipose tissue retinol-binding protein 4 in overweight women with polycystic ovary syndrome: Effects of gonadal and adrenal steroids. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2764-72
66. Fedders R, Muenzner M, Schupp M. Retinol binding protein 4 and its membrane receptors: A metabolic perspective. *Horm Mol Biol Clin Invest* 2015;22:27-37.
67. Plasma retinol-binding protein D S Goodman PMID: 699456 DOI: 10.1111/j.1749-6632.1980.tb21314.x

68. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI. Effect of orlistat alone or in combination with *Garcinia cambogia* on visceral adiposity index in obese patients. *J Intercult Ethnopharmacol* 2016;5:408-14.
69. Chen Y, Lv P, Du M, Liang Z, Zhou M, Chen D. Increased retinol-free RBP4 contributes to insulin resistance in gestational diabetes mellitus. *Arch Gynecol Obstet* 2017;296:53-61
70. Korek E, Gibas-Dorna M, Chęcińska-Maciejewska Z, Krauss H, Łagiedo-Żelazowska M, Kołodziejczak B, et al. Serum RBP4 positively correlates with triglyceride level but not with BMI, fat mass and insulin resistance in healthy obese and non-obese individuals. *Biomarkers* 2018;23:683-8.
71. Kwanbunjan K, Panprathip P, Phosat C, Chumpathat N, Wechjakwen N, Puduang S, et al. Association of retinol binding protein 4 and transthyretin with triglyceride levels and insulin resistance in rural thais with high type 2 diabetes risk. *BMC Endocr Disord* 2018;18:26.
72. Broch M, Ramirez R, Auguet MT, Alcaide MJ, Aguilar C, Garcia-Espana A, et al. Macrophages are novel sites of expression and regulation of retinol binding protein-4 (RBP4). *Physiol Res* 2010;59:299-303.
73. Norseen J, Hosooka T, Hammarstedt A, Yore MM, Kant S, Aryal P, et al. Retinol-binding protein 4 inhibits insulin signaling in adipocytes by inducing proinflammatory cytokines in macrophages through a c-Jun N-terminal kinase-and Toll-like receptor 4-dependent and retinol-independent mechanism. *Mol Cell Biol* 2012;32:2010-9
74. Ge Q, Xie XX, Xiao X, Li X. Exosome-like vesicles as new mediators and therapeutic targets for treating insulin resistance and β -cell mass failure in Type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Res* 2019;2019:3256060
75. Fan J, Yin S, Lin D, Liu Y, Chen N, Bai X, et al. Association of serum retinol-binding protein 4 levels and the risk of incident Type 2 diabetes in subjects with prediabetes. *Diabetes Care* 2019;42:1574-81.
76. Wolf G. Serum retinol-binding protein: A link between obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes. *Nutr Rev* 2007;65:251-6.
77. Xia M, Liu Y, Guo H, Wang D, Wang Y, Ling W. Retinol binding protein 4 stimulates hepatic sterol regulatory element-binding protein 1 and increases lipogenesis through the peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1 β -dependent pathway. *Hepatology* 2013;58:564-75.

78. Liu Y, Chen H, Wang J, Zhou W, Sun R, Xia M. Elevated retinol binding protein 4 induces apolipoprotein B production and associates with hypertriglyceridemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:E720-8
79. Rocha M, Bañuls C, Bellod L, Rovira-Llopis S, Morillas C, Solá E, et al. Association of serum retinol binding protein 4 with atherogenic dyslipidemia in morbid obese patients. *PLoS One* 2013;8:e78670
80. Christou GA, Tellis CC, Elisaf MS, Tselepis AD, Kiortsis DN. The changes in plasma retinol-binding protein 4 levels are associated with those of the apolipoprotein B-containing lipoproteins during dietary and drug treatment. *Angiology* 2012;63:67-75
81. Mohamadpour Z, Zabetian-Targhi F, Mahmoudi M. Association of retinol binding protein 4 and insulin resistance: A review on molecular mechanisms. *J Nutr Sci Dietetics* 2016;2:48-57.
82. Ingelsson E, Sundström J, Melhus H, Michaëlsson K, Berne C, Vasan RS, et al. Circulating retinol-binding protein 4, cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease in elderly. *Atherosclerosis* 2009;206:239-44.
83. Bobbert T, Raila J, Schwarz F, Mai K, Henze A, Pfeier AF, et al. Relation between retinol, retinol-binding protein 4, transthyretin and carotid intima media thickness. *Atherosclerosis* 2010;213:549-51.
84. Alkuraishy HM, Al-Gareeb AI, Albuhadilly AK. Vinpocetine and pyritinol: A new model for blood rheological modulation in cerebrovascular disorders – A randomized controlled clinical study. *Biomed Res Int* 2014;2014:324307
85. Mody N, Agouni A, McIlroy GD, Platt B, Delibegovic M. Susceptibility to diet-induced obesity and glucose intolerance in the APP (SWE)/PSEN1 (A246E) mouse model of Alzheimer's disease is associated with increased brain levels of protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) and retinol-binding protein 4 (RBP4), and basal phosphorylation of S6 ribosomal protein. *Diabetologia* 2011;54:2143-51.
86. Sasaki M, Otani T, Kawakami M, Ishikawa SE. Elevation of plasma retinol-binding protein 4 and reduction of plasma adiponectin in subjects with cerebral infarction. *Metabolism* 2010;59:527-32.
87. Al-Naimi MS, Rasheed HA, Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI. Berberine attenuates olanzapine induced-metabolic syndrome. *J Pak Med Assoc* 2019;69 Suppl 3:S88-92.

88. Yang Q, Graham TE, Mody N, Preitner F, Peroni OD, Zabolotny JM, et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature* 2005;436:356-62
89. von Eynatten M, Humpert PM. Retinol-binding protein-4 in experimental and clinical metabolic disease. *Expert Rev Mol Diagn* 2008;8:289-99.
90. Cade WT. Diabetes-related microvascular and macrovascular diseases in the physical therapy setting. *Phys Ther.* 2008 Nov;88(11):1322-35. doi: 10.2522/ptj.20080008.
91. Fowler M. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clin. Diabetes* 2008; 26(2):77-82
92. Yang Q, Graham TE, Mody N, et al: Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature* 2005; 436: 356 - 362
93. Graham TE, Yang Q, Bluher M, et al: Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese and diabetic subjects. *N Eng J Med* 2006; 354: 2552 - 2563
94. Jia W, Wu H, Bao Y, et al: Association of serum retinol-binding protein 4 and visceral adiposity in Chinese subjects with and without type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3224 - 3239
95. Balagopal P, Graham TE, Kahn BB, et al: Reduction of elevated serum retinol-binding protein in obese children by lifestyle intervention: association with subclinical inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3224 - 3239
96. Z-Z LI, X-Z LU, J-B LIU AND L CHEN, et al: Serum Retinol-binding Protein 4 Levels in Patients with Diabetic Retinopathy. *The Journal of International Medical Research* 2010; 38: 95 – 99
97. Chunmei Zhang MDc, Kelei Li PhD, Jiayu Zhang BM, Xiaotong Kuang BM, Chunxiao Liu BM, Qingxue Deng BM, Duo Li PhD , et al: Relationship between retinol and risk of diabetic retinopathy: a case-control study. *Asia Pac J Clin Nutr* 2019;28(3):607-613
98. INGCHUN WANG, LIANG LI, CUILING ZHU, JINGYANG GAO and SHEN QU
Diabetes 2018 Jul; 67(Supplement 1): -. <https://doi.org/10.2337/db18-2455-PUB>
99. Aleksandra Klisic, Nebojsa Kavaric, and Ana Ninic *J Res Med Sci.* 2018; 23: 44. Published online 2018 May 30. doi: 10.4103/jrms.JRMS_893_17

100. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 92, Issue 7, 1 July 2007, Pages 2712–2719, <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1249>
101. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes July 2005 *Nature* 436(7049):356-362 DOI: 10.1038/nature03711

