



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ADANA TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİABETES MELLİTUS TANISI VE DİABETES MELLİTUS
KOMPLİKASYONU OLAN HASTALARDA PENTRAXİN 3
DÜZEYİ VE ORGAN TUTULUMU İLE İLİŞKİSİ**

Dr. İrem OKUDUCU TERAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ADANA-2022



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ADANA TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİABETES MELLİTUS TANISI VE DİABETES MELLİTUS
KOMPLİKASYONU OLAN HASTALARDA PENTRAXİN 3
DÜZEYİ VE ORGAN TUTULUMU İLE İLİŞKİSİ**

Dr. İrem OKUDUCU TERAN

**TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr. Hilmi Erdem SÜMBÜL**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Ç.Ü. Etik Kurulu onayı: 05/11/2021, Karar No: 45**

ADANA-2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresi boyunca; engin bilgisi ve hoşgörüsünü esirgemeyen, bizlere muhteşem hekimliği ile örnek olan, değerli hocam Doç. Dr. Hilmi Erdem SÜMBÜL'e teşekkür ederim. Değerli eğitim sorumlumuz, asistanlığım boyunca sonsuz bilgi zenginliği sunan kıymetli hocam, örnek hekim Prof. Dr. Tayyibe SALER'e tüm özverisi için teşekkür ederim.

Daima sonsuz destek ve yardımını hissettiğim; yol göstericim, değerli bilim insanı ve hekim Uzm. Dr. Murat ERDOĞAN'a, ayrıca tüm katkıları için değerli Uzm. Dr. Esra ERDOĞAN ve Uzm. Dr. Hüseyin Avni FINDIKLI'ya teşekkürlerimi sunarım. Daima desteklerini aldığım, değerli Endokrinoloji hocamız Doç. Dr. Fettah ACIBUCU'ya ve Uzm. Dr. Mehmet BANKİR'e katkıları için teşekkür ederim. Hekimliğimde hep örnek alacağım, desteklerini hep hissettiğim kıymetli hocalarım Prof. Dr. Banu KARA ve Prof. Dr. Zübeyde Şebnem AKTARAN'a teşekkürlerimi sunarım. Değerli katkıları için Doç. Dr. Derya DEMİRTAŞ ve Uzm. Dr. Erdinç GÜLÜMSEK'e teşekkürlerimi sunarım. Hayatıma ve çalışmama değerli katkıları için Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Filiz ALKAN BAYLAN'a teşekkürler. Eğitimi ile beni daima aydınlatan Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi değerli Doç. Dr. Atıl BİŞGİN'e teşekkürlerimi sunarım.

Her koşulda bana sonsuz destek, güç ve huzur veren, en büyük şansım, değerli eşim Elektrik Elektronik Yüksek Mühendisi Coşkun Deniz TERAN'a tüm katkıları ve bana olan inancı için sonsuz teşekkür ederim.

Beni tek başına ve her şeyini bana adayarak büyüten, tüm başarılarımın mimarı, değerli annem, kıymetli öğretmen Nurhan OKUDUCU'ya, hiçbir teşekkürün bu emeğe yetmeyeceğinin bilinciyle, sonsuz teşekkür ederim. Kocaman kalbi ve güler yüzüyle hayatıma güneş gibi doğan ve küçük yaşına rağmen her koşulda en büyük desteğim olan kardeşim, Nevzat Ali KARYAĞDI'ya sonsuz teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca ve sonrasında bana hem bir eğitici ve yönder, hem bir aile olan ve hiçbir koşulda sonsuz desteğini esirgemeyen, Adli Tıp Bilimi'nin çığır açan aydın bilim insanı Prof. Dr. Mete Korkut GÜLMEN'e sonsuz saygılar ve teşekkürler.

İlkokul sıralarından beri hiç ayrılmadığım, her koşulda yanımda olup desteğini daima hissettiren, değerli meslektaşım ve yakın dostum Dr. Cansu GİNGİR ve saygıdeğer eşi Elektrik Elektronik Yüksek Mühendisi Emrah GİNGİR'e, sonsuz teşekkürlerimi sunmak isterim.

Dr. İrem OKUDUCU TERAN

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR LİSTESİ.....	IV
TABLolar LİSTESİ.....	VII
ŞEKİLLER LİSTESİ	VIII
ÖZET.....	IX
ABSTRACT.....	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. GENEL BAKIŞ, EPİDEMİYOLOJİK, ETİYOLOJİK VE FİZYO PATOLOJİK ÖZELLİKLER.....	3
2.1.1. Diabetes Mellitus'un Tanımı	3
2.1.2. Diabetes Mellitus'un Epidemiyolojik Özellikleri	3
2.1.3. Diabetes Mellitus'un Tanı Kriterleri.....	5
2.1.4. Diabetes Mellitus'un Etiyolojisi ve Fizyopatolojisi.....	6
2.1.4.1. Tip 1 Diabetes Mellitus.....	8
2.1.4.2. Tip 2 Diabetes Mellitus.....	9
2.1.4.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus.....	12
2.1.4.4. Diyabetin Diğer Spesifik Tipleri.....	12
2.1.5. Diyabet Taraması	13
2.2. DİABETES MELLİTUS TEDAVİSİ	15
2.2.1. Glisemik Kontrolde Hedefler.....	16
2.2.2. Diyabette Yaşam Tarzı Değişiklikleri ve Diyabetin Farmakolojik Tedavisi	17
2.3. DİYABETİN KOMPLİKASYONLARI.....	20
2.3.1. Diyabetin Akut Komplikasyonları	21
2.3.2. Diyabetin Kronik Komplikasyonları.....	22
2.3.2.1. Diyabetin Makrovasküler Komplikasyonları	23
2.3.2.1.1. Kardiyovasküler komplikasyonlar	24

2.3.2.1.2. Serebrovasküler komplikasyonlar	25
2.3.2.1.3. Periferik arter hastalığı	25
2.3.2.2. Diyabetin Mikrovasküler Komplikasyonları	26
2.3.2.2.1. Diyabetik retinopati	26
2.3.2.2.2. Diyabetik nefropati	27
2.3.2.2.3. Diyabetik nöropati	29
2.4. PENTRAXİN 3	29
3. GEREÇ ve YÖNTEM	34
3.1. Hasta Popülasyonu	34
3.2. Laboratuvar Ölçümleri	36
3.3. İstatistiksel Analiz	37
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ	60
7. KAYNAKLAR	61

KISALTMALAR LİSTESİ

ABİ	: Ayak bileği-Brakial Basınç İndeksi
ACEi	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
ADA	: American Diabetes Association
AGE	: Advanced Glycation End Products
AMI	: Akut Miyokard İnfarktüsü
Anti-GAD	: Glutamik Asit Dekarboksilaz 65'e Karşı Antikorlar
APG	: Açlık Plazma Glukozu
ARB	: Anjiyotensin Reseptör Blokörü
BMI	: Beden Kitle İndeksi
CRP	: C-Reaktif Protein
DM	: Diyabetes Mellitus
DPP-4	: Dipeptidil Peptidaz IV
DR	: Diyabetik Retinopati
EKG	: Elektrokardiyogram
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GIP	: Gastrik İnhibitör Polipeptid
GLP-1	: Glukagon Benzeri Peptid – 1
HBA1c	: Hemogloblin A1 C (Glikolize Hemogloblin)
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HHD	: Hiperglisemik Hiperosmolar Durum
HLA	: Human Leucocyte Antigen
HNF-1A	: Hepatosit Nükleer Faktör 1 Alfa
HNF-4A	: Hepatosit Nükleer Faktör 4 Alfa
IAA	: İnsülin Otoantikorları
ICA	: Adacık Hücre Antikoru
ICA512	: Tirozin Fosfataz IA2
IDF	: International Diabetes Federation
IFG (BAG)	: Bozulmuş Açlık Glukozu
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü – 1
IGT (BGT)	: Bozulmuş Glukoz Toleransı

IL-1	: İnterlökin 1
IL-1β	: İnterlökin 1 Beta
IL-6	: İnterlökin 6
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KB	: Kan Basıncı
KDIGO	: Kidney Disease: Improving Global Outcomes
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
MGO	: Metilgliyoksal
MODY	: Maturity Onset Diabetes Of The Young
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
NF-$\kappa\beta$	: Nükleer Faktör Kappa B
NGSP	: Ulusal Glukohemoglobin Sertifika Programı
NPTX1	: Nöronal Pentraxin 1
NPTX2	: Nöronal Pentraxin 2
NPTXR	: Nöronal Pentraxin Reseptörü
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PAH	: Periferik Arter Hastalığı
PAI -1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitör – 1
PTX-3	: Pentraxin 3
PTX4	: Pentraxin-4
SAP	: Serum Amiloid P
SGLT -2	: Sodyum Glukoz ko-Transporter 2
SNP	: Single-Nucleotid Polymorphisms
SVH	: Serebrovasküler Hastalıklar
TEMED	: Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği
TGF-β	: Transforming Growth Factor Beta
TLR	: Toll Benzeri Reseptör
TNFAIP5	: Tumor Necrosis Factor Alpha-Induced Protein 5
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktörü Alfa
TSG-14	: Tumor Necrosis Factor-Inducible Gene 14 Protein
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VNTR	: Variable Number Tandem Repeat

ZnT8 : Zinc Transporter 8



TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. TEMD'e göre Diabetes Mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının tanı kriterleri	6
Tablo 2. Diabetes mellitus'un etiyolojik sınıflandırılması	7
Tablo 3. Tip 1 DM patogenezinde katkıda bulunan faktörler	9
Tablo 4. Erişkinlerde Tip 2 diyabet taraması ve tanılama	15
Tablo 5. Glisemik kontrol hedefleri	16
Tablo 6. Gruplara göre demografik özelliklerin karşılaştırılması	38
Tablo 7. Gruplara göre klinik parametrelerin karşılaştırılması	39
Tablo 8. Gruplara göre hastalıkların karşılaştırılması	46
Tablo 9. Pentraxin-3 ile parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesi	47
Tablo 10. Makrovasküler komplikasyon için pentraxin 3'e ait ROC analizi sonuçları.....	48

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Yeni Tanı Tip 2 diyabetli hastalarda tedavi algoritması	19
Şekil 2. Takip Altındaki Tip 2 diyabetli hastalarda tedavi algoritması.....	20
Şekil 3. GFR ve Mikroalbuminüri kriterlerine göre KBH prognozu (KDIGO 2012).....	29
Şekil 4. Pentraxin ailesi üyelerinin yapısı.....	30
Şekil 5. Pentraxin ailesi üyelerinin domain lokasyonları.....	31
Şekil 6. Pentraxin 3 değerlerine ait kutu grafiği.....	48
Şekil 7. Makrovasküler komplikasyon için PTX-3'e ait ROC eğrisi	49



ÖZET

Diabetes Mellitus Tanısı ve Diabetes Mellitus Komplikasyonu Olan Hastalarda Pentraxin 3 Düzeyi ve Organ Tutulumu İle İlişkisi

Amaç: Diabetes Mellitus; rölatif veya mutlak insülin eksikliği veya insülinin etkisini göstermesinde defekt olması nedeniyle oluşan, hiperglisemi ile seyreden, kronik metabolik bir hastalıktır. Bu kronik metabolik hastalık; kronik hipergliseminin tetiklediği mekanizmalar aracılığıyla, çeşitli hücre, doku ve organ sistemlerinde hasar oluşturarak mikro ve makrovasküler komplikasyonlara yol açar. Bizim çalışmamızda da; diyabeti olmayan hastalar, diyabeti olup komplikasyonu olmayan hastalar, mikrovasküler komplikasyonlu diyabetli hastalar ve makrovasküler komplikasyonlu diyabetik hastalarda; inflamatuvar bir gösterge olan ve bilhassa vasküler hasarlanma süreçleriyle ilişkisi tartışılan, CRP ailesinin bir üyesi olan Pentraxin-3 düzeyinin karşılaştırılması ve Pentraxin 3 düzeyinin diyabetle ya da komplikasyon varlığı ile ilişkisi olup olmadığının ortaya konması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'ne 1 Kasım 2019 ve 30 Mart 2020 tarihleri arasında kabul edilen, 18 yaş üstü, çalışmaya katılmaya gönüllü olarak onay veren 180 hasta dahil edildi. Bu 180 hasta; kontrol grubu olarak 50 sağlıklı birey, hasta grubu olarak ise 50 komplikasyonsuz diabetes mellitus hastası, 40 mikrovasküler komplikasyonlu diyabet hastası ve 40 makrovasküler komplikasyonlu diyabet hastası olarak 4 gruba ayrıldı. Her hastanın, yaşı, beden kitle indeksi, diyabetes mellitus tanısı ile varsa eşlik eden komplikasyonlarının ne olduğu ve ayrıca tam kan sayımı, lipid seviyeleri, C-Reaktif Protein, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, Hemoglobin A1C, Pentraxin-3 düzeyleri kayıt altına alındı ve Pentraxin 3 için kıyaslama yapıldı.

Bulgular: Çalışmamıza 111'i kadın, 69'u erkek olmak üzere 180 hasta; gruplara göre cinsiyet dağılımı farklılık göstermeksizin dahil edildi. Gruplar arasında Pentraxin-3 seviyeleri arasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). Kontrol grubu ile diğer gruplar arasında ve komplikasyonu olmayan diyabetik grup ile makrovasküler kronik komplikasyonu olan grup arasında saptanan bu anlamlı farklılık, bilhassa makrovasküler komplikasyon sürecindeki inflamasyonun Pentraxin-3 seviyelerini yükseltebileceğini gösterdi. Ayrıca Pentraxin 3'ün diğer inflamatuvar parametrelerle ve glisemik kontrol için Hemoglobin A1C ile korelasyon ilişkisi değerlendirildi ve C-Reaktif Protein ($p<0,001$) ve Hemoglobin A1C ($p=0,032$) ile pozitif yönde korelasyon gösterdiği saptandı.

Sonuç: Serum Pentraxin-3 düzeyinin, diyabete bağlı komplikasyonların gelişimiyle ilişkili olabileceği bulundu. Bu komplikasyonların içinde, Pentraxin-3'ün özellikle makrovasküler komplikasyonlarla ilişkili olabileceği saptandı. %66,67 duyarlılık ve %73,56 özgüllük ile PTX-3 için 1,309 ng/mL değeri, makrovasküler komplikasyon göstergesi olmak için kesme değer olarak elde edildi.

Anahtar Kelimeler: Diabetes Mellitus, Diabetes Mellitusun Kronik Komplikasyonları, Pentraxin 3

ABSTRACT

Pentraxin 3 Level and Its Relationship with Organ Involvement in Patients with Diabetes Mellitus Diagnosis and Diabetes Mellitus Complications

Purpose: Diabetes Mellitus; is a chronic metabolic disease with hyperglycemia caused by relative or absolute insulin deficiency or a defect in the effect of insulin. This chronic metabolic disease; causes micro and macrovascular complications by causing damage to various cell, tissue and organ systems through mechanisms triggered by chronic hyperglycemia. In our study; it was aimed to compare the level of Pentraxin-3, a member of the CRP family, which is an inflammatory indicator and whose relationship is discussed especially with vascular damage processes, and to reveal whether Pentraxin 3 level is associated with diabetes or the presence of complications in patients without diabetes, patients with diabetes but without complications, patients with diabetes with microvascular complications and diabetic patients with macrovascular complications.

Materials and Methods: The study included 180 patients over the age of 18 who voluntarily consented to participate in the study, who were admitted to the Department of Internal Medicine, Adana City Training and Research Hospital, Health Sciences University, between November 1, 2019 and March 30, 2020. These 180 patients; 50 healthy individuals as the control group, 50 uncomplicated diabetes mellitus patients as the patient group, 40 diabetes patients with microvascular complications and 40 diabetic patients with macrovascular complications were divided into 4 groups. Each patient's age, body mass index, diagnosis of diabetes mellitus and accompanying complications, if any; as well as complete blood count, lipid levels, C-Reactive Protein, kidney and liver function tests, Hemoglobin A1C, Pentraxin-3 levels were recorded and recorded. Comparison was made for Pentraxin 3.

Results: In our study, 180 patients, 111 women and 69 men; gender distribution according to the groups was included without any difference. There was a significant difference in Pentraxin-3 levels between the groups ($p < 0.001$). This significant difference between the control group and the other groups, and between the diabetic group without complications and the group with macrovascular chronic complications showed that inflammation, especially in the macrovascular complication process, may increase Pentraxin-3 levels. In addition, the correlation of Pentraxin 3 with other inflammatory parameters and with Hemoglobin A1C for glycemic control was evaluated, and it was found that there was a positive correlation with C-Reactive Protein ($p < 0.001$) and Hemoglobin A1C ($p = 0.032$).

Conclusion: It was found that serum Pentraxin-3 level may be associated with the development of diabetes-related complications. Among these complications, Pentraxin-3 was found to be associated with macrovascular complications. A cut-off value of 1,309 ng/mL was obtained for PTX-3, with a sensitivity of 66.67% and a specificity of 73.56%, to indicate macrovascular complications.

Keywords: Diabetes Mellitus, Chronic Complications of Diabetes Mellitus, Pentraxin 3

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM); kısmi veya mutlak insülin eksikliği ya da insülin fonksiyon göstermesinde bozukluk olması sebebi ile oluşan, devamlı takip ve kan şekeri regülasyonu sağlamaya çaba harcamayı gerektiren, kronik metabolik bir hastalıktır (1). Diyabet, diyabete bağlı yaşam kalitesinin azalması, komplikasyonlar, organ kayıpları ve ölümler; erken tanısının mümkün olması, öngörülebilir ve önlenabilir olması sebebi ile tüm hekimlerin azami önem göstermesi ve dikkatle takip ve tedavi uygulaması gereken bir metabolik, patolojik süreçtir. Bu hastalık, tüm dünyada erişkinlerin ölüm sebeplerinin sıklık sıralamasında ilk 10 sebebin içinde bulunmaktadır, 2017 senesi içinde yaklaşık 4 milyon sayıda ölümden sorumlu olarak değerlendirilmektedir (2).

Sedanter yaşam, beslenme alışkanlıkları, obezite gibi sebeplerle gittikçe sıklığı, başlangıç yaşının erkenliği ve önemi artmakta olan bu hastalık, tüm dünyada toplumsal tehdit oluşturmaktadır. Bu artışın ciddiyetini belirtmek için; 1980 yılında dünyada yaklaşık 108 milyon olan DM’li hasta sayısının, 2017 yılında yaklaşık 476 milyona yükselmiş olduğu örneği verilebilir. Ayrıca, oransal olarak da yetişkinler arasında DM prevelansı 1980 yılında % 4,7 oranında olup, 2017 yılında % 8,5 oranına ulaşmıştır (3).

Türkiye’deki durum ele alındığında, diyabetin artık bir çeşit epidemi olarak da değerlendirilebiliyor oluşunu belirtmek gerekir (4). Nitekim “International Diabetes Federation (IDF)” bünyesinde yapılan çalışmalarda öngörüldüğü üzere; Türkiye’nin 2045 senesinde, tüm dünya çapında en yüksek diyabetli hasta nüfusuna sahip ilk 10 ülke arasında olması beklenmektedir (5). Türkiye’de DM prevelansı %16,5 oranında olup, bu oran ise 6,5 milyon sayıda yetişkin hastaya tekabül etmektedir (4). Bu öngörüler ve rakamlar dikkate alındığında, diyabetin erken tanısı, diyabetli hastaların takibi ve hastaların takibinde komplikasyonların önlenilmesi hususunda daima dikkatli ve yol gösterici olunmasının gerekliliği açığa çıkar.

Ülkemizde diyabetik hasta takip ve tedavi edilirken sıkça başvurulacak kılavuzlardan birisi olan, Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMED) tarafından hazırlanan “Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu”nda da belirtildiği üzere, diyabetik hastaların prognozunu

yönetebilmek için, komplikasyonlara erken tanı koyabilmek elzemdir. Bu kronik makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonları tarama amacıyla başlıca önerilenler ise; kan basıncı ölçümü, EKG değerlendirmesi, albümin/kreatinin ölçümü, GFR (glomerüler filtrasyon hızı) ölçümüdür. Ayrıca periferik arter hastalığı açısından alt ekstremiteler ile ilgili anamnezlerini almak ve muayeneleri yapmak, retinopati taraması açısından göz doktoruna yönlendirmek, nöropati açısından muayene etmek ve otonom nöropati açısından anamnezlerini almak ve hastalara ayak bakım eğitimi vermek gerekmektedir (6).

Pentraxin-3 (PTX-3) ise, CRP ile aynı aileye dahil olup ağırlıklı olarak vasküler inflamasyon alanlarından ve aterosklerotik alanlardan salınmakta olan bir proteindir. Vasküler inflamasyon belirteci olarak değerlendirilmeye aday niteliğindeki bu proteinin, kardiyovasküler hastalık riskini öngörebilmek için kullanımı da tartışılmaktadır(7). Biz de çalışmamızda literatürde koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı ve diyabetin komplikasyonları gibi vasküler inflamasyonun hakim olduğu süreçlerdeki rolü araştırılan bu proteinin, vasküler inflamasyonun kilit rol oynadığı diyabetin komplikasyonları sürecindeki rolünü araştırmayı planladık. Bu amaçla planlanan çalışmada; sağlıklı kontrol grubu bireylerde, diyabeti olup henüz komplikasyonu olmamış hastalarda, ayrıca diyabeti olup mikrovasküler veya makrovasküler komplikasyonu olan hastalarda; PTX-3 seviyesini ölçüp, grupları birbirleri ile kıyaslamayı planladık. Katılımcıların tam kan sayımı parametrelerini, böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerini, lipid profillerini, açlık glukozu değerlerini; diyabeti olan hastalarda ilaveten Hemoglobin A1C (HBA1C) seviyesini, C-Reaktif Protein (CRP) düzeyini, varsa eşlik eden komplikasyonları kayıt altına alıp PTX-3 düzeyinin diyabetin prognozu, komplikasyonları ve organ tutulumu ile ilişkisini ortaya koymayı, prognoz hakkında yol gösterici olabilme potansiyelinin açığa çıkarılmasını amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GENEL BAKIŞ, EPİDEMİYOLOJİK, ETİYOLOJİK VE FİZYOLOGİK ÖZELLİKLER

2.1.1. Diabetes Mellitus'un Tanımı

DM, rölatif veya mutlak insülin eksikliği veya insülinin etki etmesinde defekt oluşturacak şekilde insülin direnci olması gibi etmenler sebebi ile oluşan, hiperglisemi ile seyreden, metabolik bir bozukluktur. İlerideki bölümlerde bilhassa tanı kriterleri için ayrı bir bölüm başlığı altında tanı kriterleri açıklanmış olmakla birlikte; tanım kapsamında genel bir bilgi olarak bahsetmek gerekirse, açlık plazma glukozunun 126 mg/dL veya daha yüksek olması, 75 gr OGTT (oral glukoz tolerans testi) ile 2.saat plazma glukozunun 200 mg/dL veya daha yüksek olması, HBA1C düzeyinin %6,5 veya daha yüksek olması, veya hiperglisemi semptomları olan bir hastada randomize ölçülen kan şekerinin 200 mg/dL veya daha yüksek olması ile tanı konulabilir (8).

2.1.2. Diabetes Mellitus'un Epidemiyolojik Özellikleri

DM, hem ciddi bir halk sağlığı sorunu hem de kritik bir sosyoekonomik problem olarak ele alınmasını gerektiren seviyede yaygındır. Bazı ülkeler için prevelansı azalma gösteriyor olsa da, gelişmiş ve gelişmekte olan birçok ülkede sıklığı hala artış göstermektedir. Ayrıca tüm dünyadaki ölüm sebepleri arasında ilk 10 neden arasında yerini korumaktadır (9). Morbidite ve mortalite oranları ile toplumsal tehdit oluşturmasının yanı sıra, sadece 2017 senesi içinde tüm dünyada diyabet ve ilişkili durumlar için yapılan harcamanın yaklaşık 727 milyar Dolar olması örneği ile de vurgulanabileceği gibi, ciddi ekonomik yük oluşturmaktadır (2). DM, bu açıdan bakıldığında da dünya çapında önemi gittikçe artış gösteren bir problemdir çünkü sosyal ve maddi anlamda büyük bir yükü beraberinde getirmektedir.

Diyabetin birçok formu, rutin hasta takipleri sırasında hastanın beden kitle indeksi, eğitim düzeyi, yaşam standartları ve alışkanlıkları dikkate alınarak öngörülebilir, ortaya çıkışı yavaşlatılabilir ve önlenabilir karakterde olduğundan

sağlık çalışanları tarafından daima bu konuda azami ilgi ve dikkat gösterilmesi gerekmektedir. Hastalık ortaya çıktıktan sonra ise gerekli yaşam tarzı değişiklikleri ve önerilerle hastalık progresyonu ileri ölçüde yavaşlatılabildiğinden, yine bu süreç de azami ilgi ve dikkat gerektirmektedir.

2017’de yapılan “Global Burden Of Disease” çalışmasına göre, diyabet yükü 1990’dan beri artış göstermektedir. IDF verilerine dayanarak, 2017 senesinde dünya çapında 451 milyon sayıda yetişkinin diyabet ile yaşadığı bilinmektedir ve 2045 senesinde 693 milyon sayısına erişeceği öngörülmektedir (9). Günümüze bakacak olursak, 2021 senesinde 537 milyon sayıda yetişkin diyabet ile yaşamını sürdürmektedir, bu sayı ise 10 yetişkinden 1’inde diyabet olması şeklinde bir orana tekabül etmektedir (10). Diyabet sıklığının, ülkelerin gelir dağılımına göre değişkenlik göstermesi göz önüne alınarak sayıyı sosyoekonomik açıdan değerlendirmek gerekirse, yine IDF verilerine göre, diyabetli 5 yetişkinden 4’ü, yüzde olarak ise %81’i, düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşamaktadır. DM, 2021 senesinde gerçekleşen 6,7 milyon ölümden sorumludur, bu ise 5 saniyede 1 ölüm olarak zamansal boyutta ifade edilerek ciddiyetin çarpıcılığı anlaşılabilir (10).

Diyabetin dünyadaki vahameti ile birlikte, ülkemizde de diyabet gittikçe daha önemli bir halk sağlığı problemi olmaktadır. Nitekim diyabetin ülkemizde ciddiyetinin epidemi boyutuna dönüştüğüne yönelik endişeler bildiren yayınlar da mevcuttur. Ülkemiz 20 yaş üzeri erişkin popülasyonunda 2010 senesinde yapılan ve diyabet epidemiyolojik özelliklerini ortaya koymada sıkça başvurulan bir referans olan TURDEP II çalışmasına göre, diyabet prevalansı %16,5 oranında olup, bu oran 6,5 milyon yetişkin sayısına tekabül etmektedir. Ayrıca bu 6,5 milyon yetişkinin, %54,5’inin diyabeti önceden bilinmekte olup, %45,5’i yeni tanı konmuş olan diyabete sahipti (4). Daha önce yapılan TURDEP I çalışmasıyla kıyaslanacak olursa, TURDEP II’de, diyabet artış oranı 12 sene içerisinde Türkiye’de %90 olarak saptandı. Cinsiyet ve eşlik eden durumlar daha ayrıntılı değerlendirildiğinde; kadınlarda yaş, bel çevresi, beden kitle indeksi, hipertansiyon, düşük eğitim seviyesi ve kötü yaşama çevresi; erkeklerde ise yaş, beden kitle indeksi, hipertansiyon artmış diyabet prevalansı ile ilintili bulundu. Ayrıca diyabet kadınlarda erkeklerden daha yaygın ve kentte yaşayanlarda kırsalda yaşayanlardan daha yaygın bulundu (4). Kent

yaşamının fiziksel inaktivite ile bağlantısı ve getirdiği yaşam tarzı değişikliği, diyabetin kentte daha yaygın olmasının temeli olarak değerlendirilebilir (11).

Diyabetin ülkemizdeki artışının sebepleri ele alındığında, obezitenin de ülkemizde ileri derecede artmakta olduğu ve diyabetteki artışın nedenlerinden önemli birisi olduğu aşikârdır (11). Nitekim gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde, modern yaşam tarzı değişiklikleri, azalmış fiziksel aktivite, genetik faktörler ve beslenme alışkanlıkları sebebi ile özellikle Tip 2 DM'nin artmakta olduğu bilinmektedir (12).

Diyabete yaklaşım, yukarıda bahsi geçen bu epidemiyolojik özelliklerden dolayı günden güne daha çok önem kazanmaktadır ve gelişmektedir. Bilim, sanayi ve teknolojiye gelişmeler ile diyabetik hasta takibi de teknolojik gelişmelerle bütünleşmiştir. Kişisel veriler güvenle korunabildiği sürece, bu teknolojik gelişmeler devrim niteliğinde değerlendirilebilir. Bu teknolojik modellemelere örnek sunulacak olursa, hastanın vücuduna sensörler yerleştirilerek seçili cihazlara anlık veri aktarımı yaparak sağlık süreci yönetilebilir (13).

2.1.3. Diabetes Mellitus'un Tanı Kriterleri

DM tanısını koymak için gerekli kriterler için hekimlerin klinikte başvurduğu ADA (American Diabetes Association) ve TEMD kılavuzlarında açıkça belirtilmiş olup, açlık plazma glukozunun 126 mg/dL veya daha yüksek olması, 75 gr OGTT ile 2.saat plazma glukozunun 200 mg/dL veya daha yüksek olması, HBA1C düzeyinin %6,5 veya daha yüksek olması veya hiperglisemi semptomları olan bir hastada randomize ölçülen kan şekerinin 200 mg/dL veya daha yüksek olması ile tanı konulabilir (8). Ayrıca açlık plazma glukozu 100-125 mg/dL arasında ancak 75 gr OGTT 2.saat glukozu 140 mg/dL'nin altında ise "bozulmuş açlık glukozu" (BAG) olarak, açlık plazma glukozu 100 mg/dL'nin altında ancak 75 gr OGTT 2.saat glukozu 140-199 mg/dL arasında ise "bozulmuş glukoz toleransı" (BGT) olarak değerlendirilir. HBA1C %5,7 – %6,4 arasında olan grup ise yüksek riskli grup olarak kabul edilmektedir. Diyabet tanısı alan hastalar kadar, prediyabet olan riskli grubun da aynı dikkatle takip edilmesi ve yaşam tarzı değişiklikleri yapılması gerekmektedir. Bu değerleri güncel 2020 TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu'nda yer alan tabloya istinaden şu şekilde bir tablo ile gösterebiliriz (6):

Tablo 1. TEMD’e göre Diabetes Mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının tanı kriterleri (6)

	Aşikâr DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG + BGT	DM Riski Yüksek
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.stPG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C	≥%6.5	-	-	-	%5.7-6.4

APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A1c, BAG: Bozulmuş açlık glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı

*TEM2020 Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu’ndan alıntıdır.

Diyabeti olan hastalar poliüri, halsizlik, polidipsi gibi klasik semptomlarla başvurabileceği gibi, görme bulanıklığı, kandidal vajinit, kaşıntı gibi semptomlarla da prezente olabilirler. Ayrıca Tip 1 diyabet hastalarında daha sık olmakla birlikte katabolik sürecin hızlı ilerlemesine bağlı hiperosmolarite, hiperglisemi ve hiperketonemiye bağlı semptomlarla yani daha gürültülü tablolarla da başvurabilirler. Yukarıda verilen tablodaki kriterlerden herhangi birisi ile diyabet tanısı koymak mümkündür ancak eğer çok ciddi semptomlar mevcut değilse, tanının sonraki farklı bir günde, farklı bir metot olması yeğlense de aynı veya farklı bir metotla doğrulanması önerilir(6). Tanı koymak adına 75 gr OGTT daha sensitif ve spesifik olsa da, zaman ve maliyet açısından APG klinikte daha sıklıkla kullanılmaktadır. Tip 1 DM’de ise genellikle gürültülü ve akut başlangıç olduğundan, tanı koyarken OGTT testine ihtiyaç duyulmaz.

2.1.4. Diabetes Mellitus’un Etiyolojisi ve Fizyopatolojisi

Etiyolojik sınıflama yine güncel 2020 TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu’ndaki, etiyolojik sınıflamayı özetleyen tabloya göre yapılabilir(6).

Tablo 2. Diabetes mellitus'un etiyolojik sınıflandırılması (6)

I. Tip 1 DM: Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β -hücre yıkımı vardır A. İmmün 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 düzelir.	
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 D. Endokrinopatiler • Akromegali • Aldosteronoma • Cushing sendromu • Feokromositoma • Glukagonoma • Hipertiroidi • Somatostatinoma	E. İlaç veya kimyasal ajanlar • Atipik anti-psikotikler • Anti-viral ilaçlar • b-adrenerjik agonistler • Diazoksid • Fenitoin • Glukokortikoidler • a -İnterferon • Nikotinik asit • Pentamidin • Proteaz inhibitörleri • Tiyazid grubu diüretikler • Tiroid hormonu • Vacor • Diğerleri (post transplant diyabet) 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 • Porfiria • Prader-Willi sendromu • Turner sendromu • Wolfram (DIDMOAD) sendromu • Diğerleri H. Enfeksiyonlar • Konjenital rubella • Sitomegalovirus • Koksaki B • Diğerleri (adenovirus, kabakulak)

*TEMED2020 Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı,Tedavi ve İzlem Kılavuzu'ndan alıntıdır.

Tip 1 ve Tip 2 DM ile gestasyonel diyabet primer diyabet tipleri olarak, diğer tipler yani spesifik tipler ise sekonder diyabet formları olarak ele alınır.

Fizyopatolojik mekanizmaları tiplere göre ayırarak değerlendirmek diyabet sürecini anlamakta daha faydalı olacaktır.

2.1.4.1. Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 DM dünyadaki diyabetlerin sadece yaklaşık yüzde %10'unu oluştursa da, insidansı erken yaşlarda arttığından ayrı bir önem arz etmektedir (14). Tip 1 DM patogeneğinde, genetik faktörler çevresel faktörlerden daha iyi tanımlanmış olsa da çoklu genetik ve çevresel faktörler sorumludur. Tip 1 DM, Tip 2 DM gibi poligenik kalıtım paterninde bir hastalıktır. Genetik risk, HLA (Human Leucocyte Antigen) bölgesinde; T hücreyi tanıma ile yabancı ve otolog moleküllere toleransı etkileyen belirli allel kombinasyonlarının varlığı ile açıklanabilir, ancak buna ilaveten yaklaşık 50 ek gen de patoloji ile ilişkilidir (15). HLA; 6.kromozomda bulunan, Tip 1 DM ile ilişkisi 40 yılı aşkın süredir bilinmekte olan bir gen bölgesidir. HLA ile en güçlü ilişki HLA DR ve HLA DQ ile saptanmıştır. HLA haricindeki genlere bakılacak olursa, HLA'dan sonra en güçlü ilişkisi olan gen, 11.kromozomda yerleşmiş olan ve 3 ana VNTR (Variable Number Tandem Repeat) barındıran insülin genidir. Tip 1 DM ile ilişkili bulunan diğer genlerden belli başlı örnekler vermek istersek; PTPN22, CTLA-4, IFIH1, BACH2, GLIS3 genlerini sayabiliriz. (16). Tip 1 DM ile ilişkili bilinen tüm gen varyantları Tip 1 DM kalıtsallığının yaklaşık %80'ini açıklayabilir. Epigenetik, gen ekspresyonları, ve düzenleyici RNA profilleri ise zamanla değişebilir, bu değişim de hastalık aktivitesi hakkında yol gösterici olabilir ve ilerleyen zamanlarda bu kalıtım profillerinin daha iyi anlaşılması ile bireyselleştirilmiş tedaviler gündeme gelebilecektir (15). Çevresel faktörler ise immun sistemi etkileyerek otoimmun yanıtı tetikleyerek patogeneşte yer alır (17). Hastalık süreci pankreas β hücrelerinin otoimmun yıkımı ile karakterizedir ancak Tip 1B olarak sınıflandırılan, Tip 1 DM'lerin %10'undan daha az bir oranda görülen kısımda, otoimmuniteye ait bir bulguya rastlanmaz ve idiyopatik olarak sınıflandırılır (14).

Tip 1 DM patogeneğine katkısı olan sebepleri şu şekilde bir tabloda özetleyebiliriz:

Tablo 3. Tip 1 DM patogenezinde katkıda bulunan faktörler (14)

A) Genetik Faktörler
1. HLA
2. İnsülin-VNTR
3. CTLA-4
4. Diğer genetik ilişkiler (PTPN22, AIRE, FoxP3, STAT3, IFIH1, HIP14, ERBB3)
B) Epigenetik Faktörler
C) Çevresel Faktörler
1. Virüsler (rubella, enterovirüsler)
2. Diyet (inek sütü, tahıllar, omega-3 yağ asitleri, D vitamini)
3. Bağırsak mikrobiyotası
D) İmmunolojik Faktörler
1. Bağırsaklık toleransı (merkezi, çevresel, tregler)
2. Hücresel Bağırsaklık
3. Hümmoral Bağırsaklık (GAD65, IA-2, IAA, ZnT8)

*Endocrine Connections, Paschou, S.A., et al., On type 1 diabetes mellitus pathogenesis'ten alıntıdır.

Yukarıda bahsi geçen sebeplerin herhangi birisinin etkisiyle Tip 1 DM süreci başladıktan sonra, otoimmünite tetiklenip, beta hücre hasarı başlar. Bu otoimmünitenin göstergesi olan antikorlar; ICA (adacık hücresi stoplazmik otoantikorları), IAA (insülin otoantikorları), GAD (glutamik asit dekarboksilaza karşı antikorlar), ICA512 (anti-tirozin fosfataz antikoru), ZnT8 (çinko transporter antikorları)'dir (1). β hücre rezervi azalmasına bağlı olarak, insülin sekresyonunda anormalleşme, tanıdan en az 2 yıl önce başlayıp hızlı ve kademeli olarak devam eder (15). Ortalama 20 yaşında bir bireyde, pankreas β hücrelerinde %40'lık bir kayıp, semptomları indükleyebilir (18). Tip 1 DM otoimmünitenin olduğu ancak asemptomatik olan ilk 2 evre ve hiperglisemi semptomlarının aşikâr hale geldiği 3.evreden oluşur. Evre 3'ün başında otoantikorlar pozitif bulunabilir ancak zamanla bu pozitiflik kaybolur. Genelde tanı anında, β hücre rezervinin %90'ı kaybedilmiştir(6). β hücre rezervi azalana dek asemptomatik kaldığından, Tip 2 DM'nin aksine genellikle diyabetik ketoasidoz gibi akut hiperglisemi semptomları ile ve genellikle erken yaşta başlamaktadır.

2.1.4.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

Tüm diyabetlerin yaklaşık %90 gibi büyük bir çoğunluğundan sorumludur. Tip 1 DM gibi Tip 2 DM de poligenik kalıtım paterninde bir hastalıktır. Genom çapında yapılan çalışmalarda, 130'dan fazla genetik varyantın Tip 2 DM, glikoz ve insülin seviyelerinin regülasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ancak bunlar Tip 2 DM kalıtsallığının yalnızca %15'ini açıklayabilmektedir. Bu sebeple, Tip 2 DM

kalıtsal paternini açıklamak için gen etkileşimleri ve epigenetik temeli de göz önünde bulundurmak gerekir. Yeni nesil dizileme teknikleri ile ilerleyen zamanlarda patogenezin genetik temeli çok daha net açıklanabilecektir (15). Ancak şu ana kadar açıklanmış genetik ilişkiler değerlendirildiğinde, 400'den fazla genomik varyantın, Tip 2 DM ile ilişkisi açıklanmıştır (19). Epidemiyoloji başlığı altında da ehemmiyetle belirtildiği üzere, çevresel faktörler olan yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıkları değişiklikleri, obezitede artış, sedanter yaşama alışma, sosyoekonomik özellikler gibi sebeplerle, diyabet sıklığı sürekli artış halindedir. İnsülin etkisine direnç, insülin sekresyonunda azalma, insülin salınımı ile direkt ilişkili olan inkretin salınımında yetersizlik gibi sebepler genel olarak Tip 2 DM oluşumundan sorumludur(6). Daha derinden bakıldığında ise diyabet sürecine zemin hazırlayan patofizyolojik mekanizmaları tek bir algoritma çerçevesinde özetlemek için ise, Latince “*ominous octet*”, Türkçe ise “uğursuz sekizli” olarak bilinen sekiz sebepten bahsedilir. Tedavi yaklaşımında da artık yalnızca HBA1C düşürmek değil, patofizyolojinin bu sekiz basamağının her birisi hedeflenmektedir (20) (21). Bu sekiz sebep; azalmış insülin sekresyonu, azalmış inkretin etkisi, artmış lipoliz, paradoksik olarak böbrekten artmış glukoz reabsorbsiyonu, kas dokuda glukoz alımında azalma, nörotransmitter disfonksiyonu, artmış karaciğer glukoz üretimi, glukagon artışı olarak sayılabilir (22). Bunların içinde ana mekanizma kas dokusu ve karaciğerde insülin direnci ve β hücre yetmezliğidir (21). Karaciğerde insülin direnci, hepatik glukoz üretiminin baskılanamaması ile açığa çıkar. Kasta insülin direnci ise glukoz alımını takiben postprandiyal hiperglisemi ile kendini gösteren, glukoz alımında azalma ile açığa çıkar. Bu insülin direncinin genetik temeli varsa da, esasen obezite ve fiziksel hareketsizlik ile ilişkilidir. İnsülin direnci oluşuktan sonra ise, pankreas β hücreleri bu direnci dengeleyebilmek için aşırı insülin üretimi yapmaya zorlanarak stres altında kalır. Ancak zamanla β hücrelerin bu çabası yetersiz kalmaya başlar; önce tokluk plazma glukozu, sonrasında açlık plazma glukozu yükselerek aşikâr diyabet oluşur. Bu süreçten hastalığın ilerleme hızını belirleyen faktörün β hücre yetmezliği olduğu anlaşılabılır. Neticede diyabet tanısı konulduğunda, β hücrelerin %80'i kaybedilmiştir. “*Triumvirate*” olarak bilinen bu kas ve karaciğerde insülin direnci ile β hücre yetmezliği üçlüsüne ilaveten, yukarıda “*ominous octet*” olarak bahsedilen sekiz mekanizmaya dahil beş mekanizma daha vardır. Bu beş

mekanizmadan birincisi, adipositlerde insülinin antilipolitik etkisine direnç olmasıdır; bu durum da kas, yağ ve β hücrelerinde serbest yağ asidi ve toksik lipid metabolitlerinde artmaya neden olarak insülin direnci, β hücre apoptoz ve yetmezliği oluşturur. İkincisi, besin alımı sonrasında gastrointestinal kanaldan salgılanıp glukozla bağımlı insülin salınımını sağlayan, kısaca GLP-1 (Glukagon Benzeri Peptid – 1) ve GIP (Gastrik İnhibitör Polipeptid, Glikozla Bağımlı İnsülinotropik Polipeptid) olarak bilinen, DPP-4 (Dipeptidil Peptidaz IV) enzimlerince parçalanan inkretinlere ve β hücresinde sitümölan etkilerine karşı şiddetli dirençtir. Üçüncüsü, β hücre disfonksiyonu sebebi ile insülinin parakrin glukagon baskılama özelliğinde bozulma ve dolayısıyla α hücreleri tarafından glukagon salgılanmasında artış ve karaciğerde glukagona hassasiyet ile buna ikincil olarak hepatik glukoz üretiminin artması ve insülinin hepatik glukoz üretimini baskılamasında azalmadır. Dördüncüsü, glukozun plazma seviyesinde yükselişe büyük katkıda bulunan renal glukoz reabsorbsiyonunda artıştır. Beşincisi, santral sinir sisteminin insülinin anoreksik etkisine direnci, iştah düzensizliği, kilo alımı ve kas ile karaciğerde insülin direncine katkıda bulunan nörosinaptik hormon salınımında değişikliktir (22). Ayrıca leptin, amilin gibi anoreksijonik moleküllere karşı direnç de mevcuttur. Tüm bu mekanizmalarla gelişen hiperinsülinemik durum, yıllarca devam eder; β hücrelerinin hiperinsülinemik cevabı kifayetsiz kalınca ise sarıh diyabet baş gösterir. Aşıkâr diyabet geliştiğinde β hücre işlevselliği %80 civarında düşmüş olup, yaklaşık %20 oranında işlevseldir (20). Nitekim tedavinin de primer amaçlarından birisi kalan bu minimal işlevselliği koruyabilmektir.

İnsülin direncinin patogenezinin ayrıntılı açıklamasına ithafen, Tip 2 DM’li hastalarda sıklıkla eşlik eden metabolik sendrom gündeme gelmektedir. 1988’de American Diabetes Association bünyesinde yapılan “İnsan Hastalıklarında İnsülin Direncinin Rolü” başlıklı Banting Konfransı’nda insülin direnci ile hipertrigliseridemi, düşük HDL seviyesi, hipertansiyonun ilişkisi tartışılıp, günümüzde metabolik sendrom olarak değerlendirilen patolojiler kümesi ilk kez “Sendrom X” adı ile gündeme gelmişti. Uzun yıllardır bilindiği gibi Tip 2 DM bu komponentlerle de iç içedir (23).

Tarifi yukarıda açıkça yapılan mekanizmalarla gelişen bu tür diyabet, genellikle 30 yaşından sonra başlamakta olmasına rağmen, son dekadda obezite artışı

sebebi ile daha erken yaşlarda başlamaya meyilli hale gelmiştir nitekim hastaların çoğunda obezite de mevcuttur. Hastalık genellikle sinsi başlangıç paternindedir. Rutin taramalar sırasında hiçbir semptomu olmaksızın prediyabet veya diyabet evresinde saptanabileceği gibi; bulanık görme, el ve ayaklarda uyuşma, mantar enfeksiyonları, genital bölgede kaşıntı, ağız kuruluğu, polidipsi, halsizlik gibi semptomlarla da başvurularında da tanı alabilirler(6).

2.1.4.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus

Gebelikte ortaya çıkan, genellikle gebeliğin 24-28.haftalarındaki tarama testleri ile tanı alan ve çoğu zaman gebelikten sonra sonlanan özel bir diyabet tipidir. IDF 2017 tahminlerine istinaden, dünya çapındaki gebeliklerin %14'ünü etkilediği ve bu oranın yılda yaklaşık 18 milyon sayıda doğuma tekabül ettiği bilinmektedir. Obezite, ileri anne yaşı, ailede insülin direnci veya diyabet öyküsü muhtemel risk faktörleridir(24, 25). Gestasyonel DM'de gebelik ile ilgili olarak antenatal depresyon, erken doğum, preeklampsi gibi komplikasyonların riski artmıştır ayrıca bu hastaların damar sistemlerinin yapısında kalıcı bozulmalar meydana gelir. Bebekte ise glukoz, aminoasit ve yağ asitlerinin artmış plasental taşınmasına bağlı olarak IGF-1 üretimi uyarılmıştır ve bu da makrozomi ile sonuçlanıp omuz distosisi için risk oluşturur. Ayrıca doğumdan sonra maternal hiperglisemiye bağlı fetal hiperinsülinemi sebebi ile uygun yönetilmeyen bebeklerde doğumdan sonra hipoglisemi riski mevcuttur. Kısa ve uzun vadede arttırdığı bu riskler sebebi ile gestasyonel DM tanısının erken ve dikkatlice konulup, hassasiyetle yönetilmesi gereken özel bir süreçtir. Gestasyonel DM doğumdan sonra düzelmektedir ancak annede Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalık riskini arttırmaktadır, ayrıca çocukta da gelecekte obezite, Tip 2 DM, kardiyovasküler hastalık, gestasyonel DM ortaya çıkma riskini arttırmaktadır (25).

2.1.4.4. Diyabetin Diğer Spesifik Tipleri

Diyabetli hastada klinik tablo tam olarak Tip 1, Tip 2 DM veya gestasyonel DM ile uyumlu bulunamazsa, diğer spesifik tipler açısından değerlendirme yapmak gerekir. Bu spesifik tiplerin isimleri, Tablo 2'de belirtilmişti. Bu spesifik tiplerin içinde ilk sırada bulunan tip MODY (Maturity Onset Diabetes Of The Young) olup, diyabet tanısı alan hastaların %1-2'sinde etiyolojiden sorumlu olduğu tahmin

edilmektedir, ancak geniş popülasyonlarda prevalans çalışmaları yapılmadan kesin bir oran belirtmek pek mümkün görünmemektedir (26). MODY tanımı ilk kez 1970'li senelerde kullanılmış olup, genetik temeli ise 1990'lı yıllarda tanınmıştır. MODY monogenik kalıtım paterninde olup; en yaygın sebepleri HNF-1A (hepatosit nükleer faktör 1 alfa), HNF- 4A (hepatosit nükleer faktör 4 alfa), GCK (glukokinaz enzimi) kodlayan genlerdeki mutasyonlardır (27). Ortaya çıkmaya eğilimli olduğu yaş sebebi ile Tip 1 DM ile veya genç yaş başlangıçlı Tip 2 DM ile karışabilmektedir ve ayırımın dikkatlice yapılması gerekir(6). MODY'nin ailede güçlü diyabet öyküsü olması, insülin bağımsız seyretmesi, insülin gereksiniminin düşük olması, pankreatik antijenlere yönelik otoantikorların bulunmayışı, vücutta ölçülebilir seviyede insülin sekresyonunun bulunması tanıyı Tip 1 DM'den uzaklaştırır. Ayrıca akontozis nigrigans, trigliserit yüksekliği, obezite gibi insülin direncine işaret eden bulgularının bulunmayışı da tanıyı Tip 2 DM'den uzaklaştırır (27). Özel bir ayrıntı olarak kliniğinde sülfonilüre grubu anti-diyabetik ilaçlara aşırı hassasiyeti olan hastalarda da MODY açısından değerlendirme yapılması önerilir(6).

Diğer spesifik diyabet tiplerinde ise sıkça rastlanan başka türler ise ilaca bağlı açığa çıkan diyabet, pankreasın diğer patolojilerine örneğin kronik pankreatit veya pankreas kanseri gibi patolojilere bağlı diyabet, transplantasyonla ilişkili diyabet gibi formlarıdır(6).

2.1.5. Diyabet Taraması

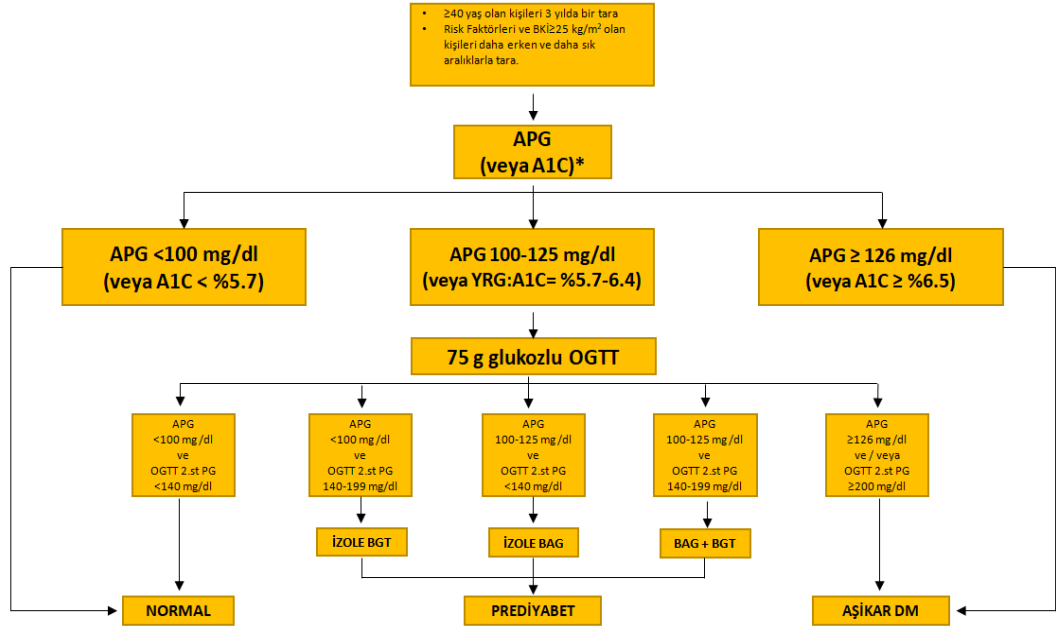
Sağlık hizmeti verilen tüm erişkin bireyleri, demografik ve klinik verilerini göz önüne alarak; diyabet risk faktörleri açısından değerlendirmek gerekmektedir. Bu değerlendirmeyi nitelikli yapabilmek için, diyabet açısından riskli bireyleri iyi tanımlamak gerekmektedir. Ülkemizde bu riskli bireyler TEMD kılavuzunda açıkça belirtilmiş olup, öncelikle ülkemizde 40 yaş üstü popülasyonun %10'undan daha fazlası gibi ciddi bir oranda diyabet olduğundan, kilosuna bakılmaksızın 3 yılda bir APG ile taranması önerilmektedir. Öncesinde BAG, BGT veya yüksek riskli grupta olması sebebi ile prediyabet olarak takip edilen erişkinlere yılda bir kez diyabet taraması yapılması tavsiye edilmektedir. Daha önce gestasyonel DM tanısı almış olan kadınlarda 3 yılda bir kez diyabet taraması yapılmalıdır. Ayrıca beden kitle indeksi

25 kg/m² ve üzerinde olan asemptomatik bireyler, aşağıda tarif edilen durumlardan herhangi birine sahipse yılda 1 kez diyabet açısından taranmalıdır:

- Birinci ve ikinci derece akrabalarında diyabet öyküsü olanlar
- Diyabet sıklığı yüksek etnik gruplardan olan kişiler
- Daha önce gestasyonel DM öyküsü olan veya makrozomik yani 4,5 kg'dan ağır bebek doğurma öyküsü olan kadınlar
- Hipertansif bireyler (kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg)
- Lipid seviyelerinde bozukluk bulunanlar (HDL < 35 mg/dl veya trigliserit ≥ 250 mg/dl)
- Polikistik over sendromu olan kadınlar
- Kliniği veya akantozis nigricans gibi fizik muayene bulguları ile insülin direnci lehine bulguları olan hastalar
- Koroner, serebrovasküler ya da periferik hastalığa sahip kişiler
- Düşük doğum ağırlığı ile doğan bireyler
- Fiziksel aktivite düzeyi düşük veya sedanter yaşam tarzı olan kişiler
- Posa bakımından fakir ve doymuş yağ bakımından zengin beslenme alışkanlığı olan bireyler
- Anti-psikotik ilaç kullanan veya şizofrenisi olan kişiler
- Bilhassa böbrek olmak üzere solid organ nakli yapılmış olan hastalar
- Uzun süre anti-retroviral veya kortikosteroid ajanlar kullanan hastalar

Diyabet taraması için uyulması önerilen algoritma TEMD 2020 Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu'nda yer alan "Erişkinlerde Tip 2 Diyabet Taraması ve Tanılama" adlı tabloda, Tablo 4'te açıkça gösterilmiştir. Diyabet semptomları açısından yoğun şüpheli durumlar ve yüksek riskli hastalar haricinde, gebe olmayan erişkinler için öncelikle APG tercih edilmelidir. Ancak eğer yoğun şüphe veya diyabet açısından yüksek riskli durumlar mevcutsa, APG normal sınırlarda olsa bile OGTT ile değerlendirme yapılması önerilir. Standartlara uygun, güvenilir ve doğru ölçme imkanı mevcutsa HBA1C tetkikinin de kullanımı uygundur(6).

Tablo 4. Erişkinlerde Tip 2 diyabet taraması ve tanılama (6)



* TEMD 2020 Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu'ndan alıntıdır.

2.2. DİABETES MELLİTUS TEDAVİSİ

Diyabet tedavisi son yıllardaki gelişmelerle birlikte yukarıda tanımlanan patogeneze basamaklarının ve bu basamaklardan sorumlu moleküllerin de iyice ortaya konulmasıyla stratejik olarak büyük gelişmeler göstermiştir. Ancak tedavinin temel amacı halen kan şekeri regülasyonunu sağlamak ve bu sayede her yıl milyonlarca doku ve organ kaybına sebep olan ve yaşam kalitesini oldukça düşüren komplikasyonları yavaşlatmak, geciktirmek ve mümkünse önleyebilmektir. Nitekim yapılan geniş çaplı çalışmalardan çıkarılan sonuçlara istinaden diyabet tedavisinde temel amaç keskin bir kan şekeri düşürmekten çok, komplikasyonları verimli bir şekilde azaltmaya evrilmiştir. Bu çalışmalara verilebilecek en çarpıcı örnekler olan “UKPDS ve The Steno-2 Çalışması” çalışmaları olup, diyabetli hastalar tedavi yoğunluklarına göre klasifiye edilip komplikasyon oranlarındaki değişim gözlenmiştir (28, 29). Bu çalışmalarla, diyabette kan şekeri regülasyonunun, mikrovasküler komplikasyonları azaltmada oldukça etkili olduğunu kanıtlamıştır. Makrovasküler komplikasyonların ise başlangıçta hipergliseminin agresif kontrolü ile azalmayacağı belirtilmiş ise de çalışmadan sonraki takipler boyunca

hiperglisemisi daha regüle olan hastalarda makrovasküler komplikasyonlar ve buna bağlı ölümler daha az bulunmuştur (30). Bu durumu metabolik hafıza olarak açıklayan yayınlar da mevcuttur (31). Tüm bu çalışmalar doğrultusunda, hem diyabet sürecini başarıyla yönetmek, hem de komplikasyonları minimize edebilmek amacıyla hastalara en erken dönemden itibaren kan şekeri regülasyonu için önlem almak; yaşam tarzı değişikliği, diyet ve egzersiz önerileri yapmanın gerekliliği açığa çıkmaktadır (8).

2.2.1. Glisemik Kontrolde Hedefler

Tıbbın her alanında olduğu gibi hastalıktan ziyade hastayı değerlendirme yaklaşımına istinaden, diyabet sürecinde de tedavi hedefleri mümkün olduğunca bireyselleştirilmelidir. Ancak genel olarak diyabet hastaları için belirlenmiş bazı hedef değerler mevcuttur. Güncel bilgiler ışığında diyabetli hastaların takibinde uyulması amaçlanan hedef değerler Tablo 5’te belirtilmiştir(6):

Tablo 5. Glisemik kontrol hedefleri (6)

	Hedef	Gebelikte
A1C	<%7 (53mmol/mol)	%6-6.5 (42-48 mmol/mol)
APG ve Öğün öncesi PG	80-130 mg/dl	<95 mg/dl
1. saat PPG	-	<140 mg/dl (tercihen< 120 mg/dl)
2. saat PPG	<160 mg/dl	<120 mg/dl

*TEMED2020 Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu’ndan alıntıdır.

Tablo 5’teki genel hedeflere ilaveten, hedeflerin kişiselleştirilmesi gereken durumlar da mevcuttur ve bu konuda yapılmış köklü çalışmalar bize ışık tutmaktadır. Bilhassa yaşam beklentisi az olup, glukoz düşüklükleri de sık bulunan hastalarda; glukoz hedeflerimiz daha esnek tutulmalıdır (32). Keskin sınırlı ve katı metabolik kontrolün hastanın lehine mi aleyhine mi olduğu tartışılacak olursa; bilhassa 65 yaş üzerinde olup, 10 senelik yaşam beklentisi yüksek olmayan ve beraberinde ek hastalıkları olan hastalarda katı bir metabolik kontrol önerilmemektedir. Bu yaklaşım biçimi, neticeleri 2007 ve 2008 yıllarında ortaya konan ACCORD ve VA-DT çalışmalarıyla da iyice yerleşmiştir. Çünkü bu çalışmalarda ortaya konulmuştur ki; yaşlı ve 10 seneden uzun süredir diyabetik olan bireylerde katı bir metabolik kontrol, kardiyovasküler olayların riskini arttırmaktadır ve bu artış da hipoglisemi ile ilişkili

bulunmuştur (33, 34). Diyabet takibinde uyulacak değerler belirlenirken, hastaların takvim yaşından ziyade, yaşam beklentisi göz önüne alınmalıdır. Bu bakış açısına istinaden;

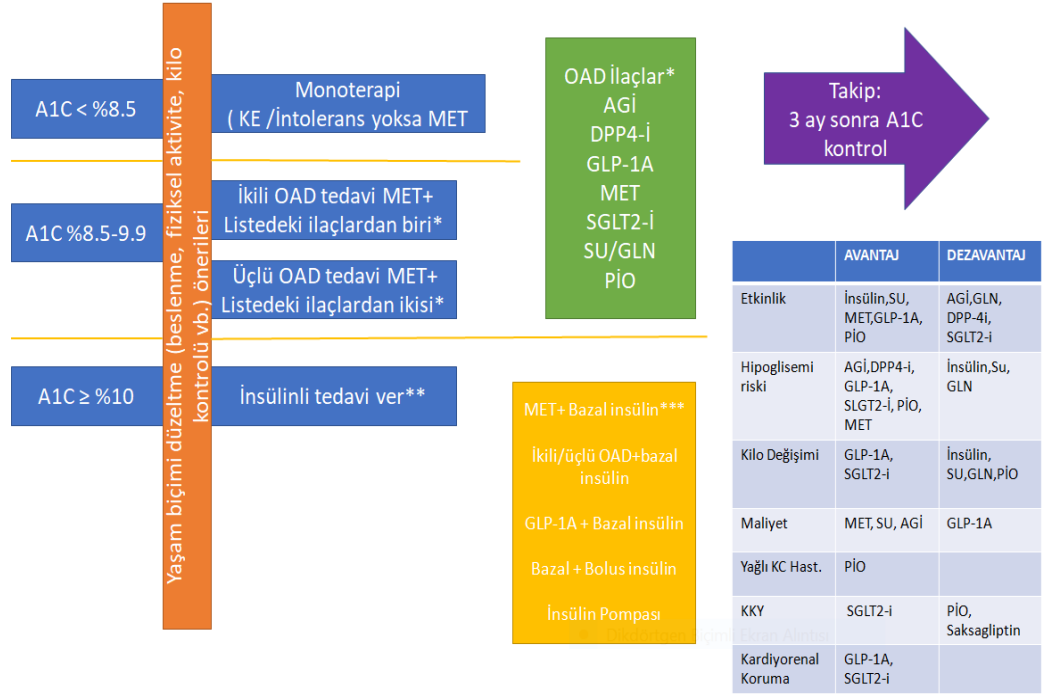
- Beklenen ömür 15 seneden fazla olup, majör bir eşlik eden hastalığı yoksa HBA1C'nin %7'nin (53 mmol/mol) ,
- Beklenen ömür 5 ile 15 sene arasında olup, orta derecede eşlik eden hastalığı varsa HBA1C'nin % 7,5 - %8 'nin (58-64 mmol/mol),
- Beklenen ömür 5 seneden az olup, eşlik eden majör hastalıkları varsa HBA1C'nin %8 - %8,5 (64-69 mmol/mol)

altında tutulması planlanır. Ayrıca diyabeti olan yaşlılarda, birey tüm ek faktörleri ile birlikte ele alındığında, hipoglisemi riski düşük olup zinde olan hastalarda HBA1C'nin %7-%7,5'un (53-58 mmol/mol); hipoglisemi riski yüksek, ek problemleri olup bakım ihtiyacı bulunan düşükün hastalarda HBA1C'nin %8 - %8,5'un (64-69 mmol/mol) altında tutulması planlanır. Ayrıca diyabeti olup da hamilelik planlayan bireylerde ise HBA1C'nin diyabeti olmayan hastalardaki normalin üst sınırının en fazla 2 standart sapma üstünün altında tutulması, mümkünse %6'nın (42 mmol/mol), mümkün olamıyorsa da %6,5'un (48 mmol/mol) altında tutulması planlanmalıdır(6).

2.2.2. Diyabette Yaşam Tarzı Değişiklikleri ve Diyabetin Farmakolojik Tedavisi

Diyabet yönetiminde; yaşam tarzı değişiklikleri programlamak, beslenme önerileri, fiziksel aktivite tavsiyelerinde bulunmak ve hastaları bunu uygulamaya teşvik etmek yönetimin kilometre taşıdır. Diyabet için en önemli predispozan faktörlerden birisi olan obezitenin yönetiminin; gerek prediyabetten diyabete ilerlemeyi engellemeyi, gerekse de Tip 2 DM tedavisine katkıda bulunmayı sağladığı aşîkârdır. Ayrıca obeziteli veya fazla kilolu diyabetik bireylerde, kilo kaybı sağlanmasının; hem kan şekeri kontrolüne katkısı vardır, hem de kan şekeri kontrolü için kullanılan ilaçların azaltılmasına katkısı mevcuttur. Diyet, davranış terapisi ve fiziksel aktivite ve %5 kilo kaybı ile hem diyabet süreci yönetiminde hem de kardiyovasküler riskin azaltılmasında azami fayda sağlanmaktadır (35).

Farmakolojik tedavi ise Tip 1 DM ve Tip 2 DM’li bireylerde farklı yaklaşımlar içermekte olup; Tip 1 DM için mutlak insülin gerekliliği ve Tip 2 DM için ise patogenezdaki basamaklar için ayrı ayrı tedavi seçenekleri ve kombinasyonları mevcuttur (36). Tedavi sadece HBA1C düşürme odaklı değil, patofizyolojik mekanizmalara yönelik ve ayrıca ilerleyici β hücre yetmezliğini önlemeye yönelik olmalıdır (21). Patofizyoloji bölümünde yukarıda ayrıntılı olarak behsedilen patogenezin temel basamaklarına yönelik, spesifik ajanlar mevcuttur. Diyabet tedavisi insülin dışı tedavi ve insülin tedavisi olarak iki grupta incelenebilir. Ayrıca insülin dışı tedaviyi de oral antidiyabetikler ve insülinmimetik ajanlar olarak iki gruba ayırmak mümkündür. Şu anda mevcut olan insülin dışı tedavi dahilindeki ülkemizde onaylı olup kullanımdaki tedaviler; biguanidler, insülin sekretegogları, tiazolidindionlar, glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) agonistleri ve dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri olmak üzere inkretin bazlı ilaçlar, alfa glukozidaz inhibitörleri, sodyum glukoz ko-transporter 2 (SGLT-2) inhibitörleri ve bunların bazı kombinasyonlarıdır. İnsülin tedavisi ise 1921 senesindeki devrim niteliğindeki keşfinden ve 1922 senesinde tedavide kullanılmaya başlanmasından günümüze dek, diyabet hastalarının yaşam kalitesi ve uzunluğunu hatırı sayılır derecede yükseltmiştir. İnsülin tedavisi gerek insülin replasmanı sağlamak, gerekse de insülin desteği sağlamak için kullanılabilir. İnsülinler etki profillerine göre hızlı, kısa, orta, uzun etkili veya bunların karışım preparatları olarak gruplandırılabilir. Ülkemizde kullanılabilir mevcut insülinler; hızlı etkililer lispro U100 ve U200, glulisin, aspart; kısa etkili insülin regüler U100 insülin ve orta etkili de nötral protamin hagedorn (NPH)’dur. Uzun etkili insülinler ise; detemir, glargin U100, glargin U300, degludec U100’dür. Ayrıca bu insülinlerin karışım formları da mevcuttur(6). Tüm bu seçenekler göz önünde bulundurularak diyabetli hastaların tedavi planı yapılacağı takdirde, dikkate alınması gereken hususlardan birisi de diyabetin yeni tanı konulmuş mu yoksa önceden var olduğu bilinen durumda mı olduğudur çünkü güncel kılavuzda tedavi algoritmaları buna göre ayrılmıştır. Ülkemizde diyabetik hasta takibinde sıklıkla başvuru kaynaklarından olan TEMD 2020 önerilerinde de bu ayırma göre 2 algoritma mevcuttur ve tedavi planlamasında takip edilmesi uygun bulunmaktadır(6). Güncel bilgilere göre düzenlenen bu algoritmalar aşağıda Şekil 1 ve Şekil 2’de görülmektedir:



Şekil 1. Yeni Tanı Tip 2 diyabetli hastalarda tedavi algoritması (6)

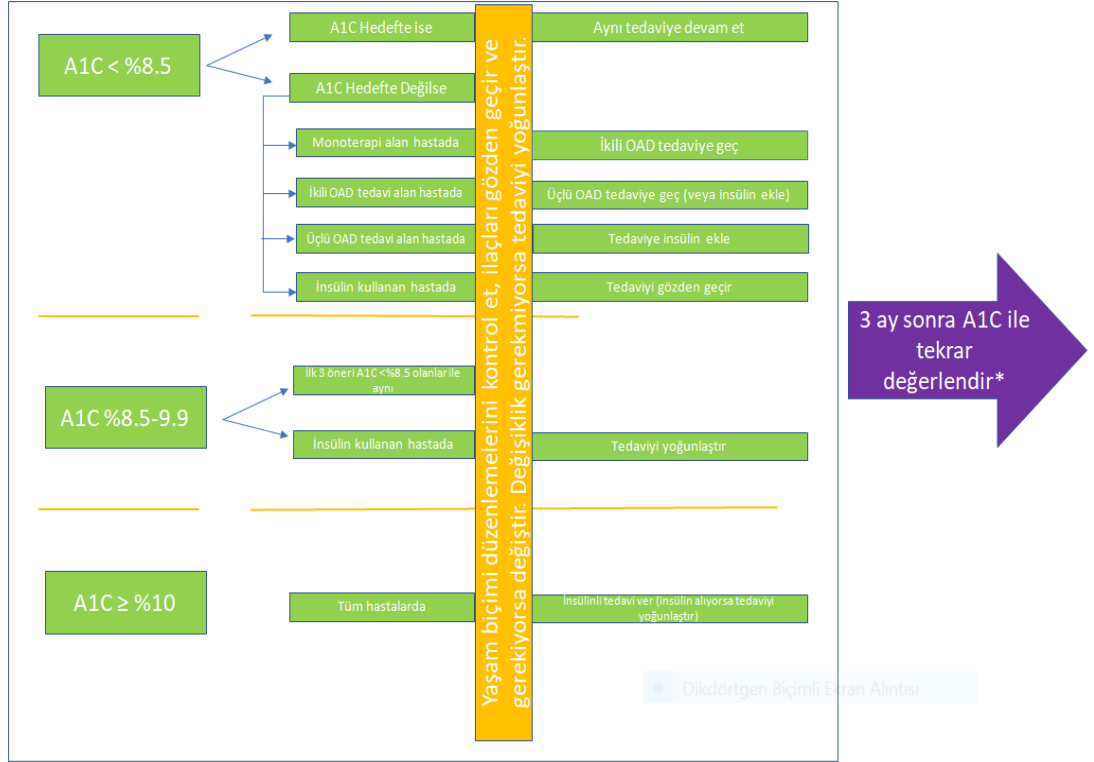
*İlaçlar harf sırasına göre dizilmiştir. Avantaj/dezavantajları dikkate alınarak uygun kombinasyon yapılabilir. Kombinasyonu uygun olmayan ilaçlar: SU ile GLN, GLP-1A ile DPP4-İ, SU ile hızlı / kısa etkili insülin içeren protokollerdir. Üç OAD'den fazlasının kombinasyonu önerilmez. KVH, KKY veya KBH olan hastalarda (renal fonksiyonlar dikkate alınarak) kanıtı olan GLP-1A veya SGLT2-İ grubu ilaçlar öncelikli seçilebilir.

**Hastada insülin endikasyonu varsa HBA1C kaç olursa olsun tedaviye insülin eklenir veya tamamen insülin tedavisi ile başlanır.

***Yüksek A1C nedeni ile insülin başlanan hastalarda genellikle tek başına insülin veya MET + İnsülin (Bazal, karışım veya bazal bolus) başlanıp zaman içinde tedavi düzenlenir.

-KE: Kontrendikasyon, OAD: Oral antidiyabetik, MET: Metformin, SU: Sulfonilüre grubu ilaçlar, GLN: Glinid grubu ilaçlar, PİO: Pioglitazon, DPP4-İ: Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri, GLP-1A: Glukagon benzeri peptid-1 analogları, SGLT2-İ: Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri, AGİ: Alfa glukozidaz inhibitörleri, KVH: Kardiyovasküler hastalık, KKY: Konjestif kalp yetersizliği, KBH: Kronik böbrek hastalığı.

*TEMED2020 Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu'ndan alıntıdır.



Şekil 2. Takip Altındaki Tip 2 diyabetli hastalarda tedavi algoritması (6)

*Tip 2 diyabet tedavisinde glisemik regülasyon sağlandıktan sonra hastaların bir kısmında çoklu OAD veya insülin tedavisine ihtiyaç azalabilir. Takipte metabolik kontrolün bozulmasına neden olmamak koşulu ile gereğinde ilaç dozları ve sayısında azaltma yapılmalıdır.

-OAD: Oral antidiyabetik

*TEM2020 Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı,Tedavi ve İzlem Kılavuzu'ndan alıntıdır.

2.3. DİYABETİN KOMPLİKASYONLARI

Diyabet, her geçen sene patogenezi ve tedavisinde yeni keşifler yapıyor olmasına rağmen, günümüzde halen ciddi yaşam kalitesinde bozulma, iş gücü kaybı, organ kayıpları ve mortaliteye sebep olmaktadır. Diyabetik hasta takibinde en çok itina gösterilmesi gereken klinik durumlardan birisi bu sebeple diyabetin komplikasyonlarını önlemek ve hastanın yaşam kalitesi ile organ fonksiyonlarını korumak olmalıdır.

Komplikasyonların ciddiyetinden rakamlar ve oranlar vererek bahsedecek olursak; diyabetik hastalarda koroner arter hastalığı gelişme olasılığı, diyabeti olmayan bireylere kıyasla 2-4 misli daha fazladır ve bu hastaların da %60-75 oranında çoğunluğu makrovasküler hadiseler sebebi ile kaybedilmektedir(6). Ayrıca 2015 senesinde yaklaşık 5 milyon ölüm diyabetle ilişkilendirilmiştir ve aynı sene içerisinde küresel sağlık harcamalarının da yaklaşık %12'si diyabet ve

komplikasyonlarıyla mücadele etmek için ayrılmıştır(37). Diyabetin komplikasyonlarını akut ve kronik olarak iki bölümde incelemek mümkündür.

2.3.1. Diyabetin Akut Komplikasyonları

Diyabetin akut komplikasyonları dört farklı klinik hadiseyi içermektedir ve bunlar şu şekilde sınıflandırılır:

- Diyabetik ketoasidoz
- Hiperglisemik hiperosmolar durum(HHD)
- Laktik asidoz
- Hipoglisemi

Diyabetik ketoasidoz ve şiddetli hipoglisemi Tip 1 DM’li hastalarda daha sık ortaya çıkmaktayken, ketoasidozun eşlik etmediği hiperglisemik hiperosmolar durum Tip 2 DM’li hastalarda daha sık ortaya çıkmaktadır. Tüm bu komplikasyonlar teorik olarak önlenabilir karakterde değerlendiriliyor olsa da, her sene ciddi seviyede morbidite, sağlık maliyeti ve mortaliteye sebebiyet vermeye devam etmektedir (38). Diyabetik ketoasidoz ile hiperglisemik hiperosmolar durum, ketoasidoz için esas problemin insülin eksikliği ve HHD için esas problemin dehidratasyon olmasına rağmen; aynı klinik hadisenin iki farklı spekturumu olarak değerlendirilmektedir(6). Diyabetik ketoasidoz ve şiddetli hipoglisemi Tip 1 DM’li hastalarda daha sık ortaya çıkmaktayken, ketoasidozun eşlik etmediği hiperglisemik hiperosmolar durum Tip 2 DM’li hastalarda daha sık ortaya çıkmaktadır (38). Diyabetik ketoasidozda dolaşımda insülinin çok az miktarda olması ve glukagon, katekolamin, kortizol, büyüme hormonu gibi insülin karşıtı hormonların artışının kombinasyonu sebebi ile katabolik süreç mevcuttur. Ayrıca glukoz kullanımının bozulması ve karaciğerle böbrekte artmış glukoz üretimi de hiperglisemiye neden olur. Bu katabolik süreç dahil olan lipoliz sebebi ile bilhassa beta-hidroksi bütirat olmak üzere keton cisimlerinde artışla ketonemi ve metabolik asidoz gelişir, bu durum da sıvı ve elektrolit kayıplarıyla ağırlaşır. HHD tablosunda da ketoasidozda olduğu gibi insülin düzeyleri dokular tarafından glukoz kullanımını sağlamak için yetersizdir ancak lipoliz ve keton cismi sentezini engellemek için yeterlidir. Ancak HHD’de hiperglisemiye bağlı olarak osmotik diürez, su ve elektrolit kaybı vardır. Hem HHD hem de diyabetik ketoasidozu önlemek için en önemli metot, hastalara iyi bir diyabet

eğitimi verilmesidir (38). Her iki durumda da tedavide amaç dolaşımdaki sıvı volümünü, dokuların kanlanması, serumdaki glukoz seviyesini ve osmolariteyi normal düzeye getirmektir(6).

Laktik asidoz, diğer akut komplikasyonlara göre daha nadir gelişen ancak mortalitesi çok yüksek bir klinik hadisedir (39). Çoğu zaman altta yatan çok daha ciddi bir sağlık problemi mevcut olup, doku oksijenasyonu ve dokuların oksijeni kullanımında bozulma olmasına sekonder şiddetli bir metabolik asidoz ile laktik asit birikimi vardır. Tedavisinde ise amaç altta yatan esas patolojinin çözümünü sağlamaktır(6).

Akut komplikasyonlardan dördüncüsü olan hipoglisemi ise, diyabet tedavisi süresinde kan şekeri yönetimini kısıtlayan en önemli faktördür (40). İnsülin tedavisi altındaki hastalar senede birkaç defa bu komplikasyonu ciddi biçimde yaşamaktadır(6). Beynin mecburiyet halinde keton cismi de kullanabilmesine rağmen enerji için esasen glukoz bağımlıdır ve bilhassa bu sebeple hipoglisemi ciddi ve mortaldır (38).

2.3.2. Diyabetin Kronik Komplikasyonları

Diyabet süresince, uzun süreli hiperglisemiye bağlı olarak tetiklenen bazı moleküler mekanizmalarla çeşitli kronik komplikasyonlar oluşmaktadır (12). Bu komplikasyonları, mikrovasküler ve makrovasküler olarak iki grupta incelemek mümkündür (6). Bu iki grubu da kendi alt gruplarına ayırmak gerekirse řu şekilde klasifiye etmek mümkündür:

Makrovasküler komplikasyonlar:

- Koroner arter hastalığı (KAH)
- Serebrovasküler hastalıklar (SVH)
- Periferik arter hastalığı (PAH)

Mikrovasküler komplikasyonlar:

- Diyabetik retinopati (DR)
- Diyabetik nefropati
- Diyabetik nöropati

Hiperglisemi, nöral ve vasküler yapılara hasar vererek bu komplikasyonlara sebebiyet verir. Bu hasarı ise; poliöl, heksozamin, protein kinaz C, glikasyon son

ürünleri yolakları gibi yolaklarla verir. Bu hasara reaktif oksijen ürünlerinin aşırı üretimi ve lipid katabolizma bozuklukları da katkıda bulunur (12). Bu patofizyolojik mekanizmalar ayrıntıları ile aşağıda açıklanmıştır.

Poliol yolağı, glukozun aldoz redüktaz ile sorbitole dönüştüğü yolaktır. Sorbitol ise sorbitol dehidrogenaz ile fruktoza çevrilir. Bu yolak ayrıca sorbitol-aldoz yolağı olarak da isimlendirilebilir. Glukoz miktarında artış oldukça aldoz redüktaz enzimi sitümüle olur ve glukozdan sorbtiole dönüşüm aktive olur. Artan sorbitol düzeyi osmotik stresle membran hasarına yol açarak ve ayrıca artan fruktoz düzeyi de glikatif stres yaratarak komplikasyonlara neden olur (12).

Artmış heksozamin yolağı ise; vücutta glukoz seviyesi normal olduğu takdirde normal ilerleyen glikoliz sürecinin, kandaki glukoz miktarı arttıkça heksozamin yoluna kayması ile oluşur. Bu yolağın aktivasyonu da üridin-difosfat-N-asetil-glukozamin miktarının artışına sebep olur ve PAI-1 ve TGF β artışı ile sonuçlanır (1, 12). Artmış PAI-1 ve TGF β düzeyleri de; fibrozis, ateroskleroz ve mezengial hücre zedelenmesine neden olarak komplikasyonlara sebep olur (12).

Gelişmiş glikasyon son ürünleri ise “advanced glycation end products” veya AGE olarak bilinir ve kronik olarak kan şekerinin yüksek olup otooksidasyona girmesi sonucu dikarbonillerin artışı ile oluşur (12). AGE ise hücrelerin normal metabolik fonksiyonlarında ve DNA ekspresyonunda değişimlere sebebiyet vererek, ayrıca ekstraselüler matriks proteinlerinde ve hücre sinyal mekanizmalarında hasara neden olarak komplikasyonlara yol açar (1).

Aktive Protein Kinaz C yolağı ise hiperglisemi ile indüklenen diaçilgliserol tarafından aktive edilir. Aktiflenen bu yolakla protein kinaz C yolağı ise protein kinaz C izoformlarından β ve δ artışı ile sonuçlanır. Bu izoformlar; VEGF, TGF- β , PAI-1, NF- $\kappa\beta$, MGO(metilglioksal) seviyelerinde artışla komplikasyonlara katkıda bulunur (12).

2.3.2.1. Diyabetin Makrovasküler Komplikasyonları

Diyabetin kronik komplikasyonları; KAH, PAH, SVH veya bunların birliktelikleri olarak prezente olabilmektedir. Yukarıda ayrıntıları ile açıklanmış olduğu üzere, artmış glukoz düzeyi, inflamatuvar faktörler, MGO; çeşitli mekanizmalarla bilhassa damarsal sistemlerde hasara yol açar. Ayrıca hiperglisemi,

oksidatif radikallerin üretimini arttırarak; vazokonstrüksiyon, akselere olmuş lipid peroksidasyonu ve inflamatuvar reaksiyonlarla aterosklerozise sebep olur. Özellikle LDL (düşük dansiteli lipoprotein) ile büyük damarlarda subendotelyal aralıkta artmış lipidle karakterize aterosklerozis de endotel penetrabilitesini arttırarak komplikasyonlara katkıda bulunur. Ayrıca oksidatif radikallerin fazla üretimi sebebi ile artmış inflamasyonun; HDL'nin anti-inflamatuvar ve anti-oksidan etkilerini baskılaması da makrovasküler komplikasyonlar için önemli bir etmendir (12).

2.3.2.1.1. Kardiyovasküler komplikasyonlar

Diyabetli hastalarda, kardiyovasküler patolojiler en ciddi mortalite sebebidir. Tip 2 DM'li hastalarda, KAH riski diyabeti olmayanlara oranlara 2-4 misli daha fazladır. Ayrıca bu hastaların yaklaşık %60-75'i makrovasküler hadiseler sebebi ile hayatlarını kaybetmektedir. Bu hastalarda aterosklerozis daha genç yaşta mevcut olup, multisegmenter paterndedir (6). Bu erken yaşta gelişen ve ciddi oranlarda mortalitesi olan durum, diyabetli hasta takibinde ehemmiyetle göz önüne alınmalıdır ve önlenmesi için çaba sarf edilmelidir. Ayrıca diyabet ile kardiyovasküler hastalıklar, bazıları bağımsız olabilen birçok risk faktörünü paylaşmakta olduğundan; Stern tarafından önerilmiş olan, bu iki hastalık türünün “aynı toprak”tan bağımsız olarak gelen iki patoloji olduğu teorisi de güçlenmektedir. Bu teorideki senaryoya göre, bu iki patolojiye predispozan olan durumlar, kısmen açıklanabilmiş olan genetik faktörleri içerebilir. Nitekim birçok yaygın SNP (single-nucleotid polymorphisms, tek nükleotid polimorfizmi) artmış Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili bulunmuştur, ancak çalışmalar halen devam etmektedir. Ayrıca bu iki hastalık arasındaki bağlantıya ilişkin, güncel epigenetik temelli çalışmalardan da bilgiler halen gelmektedir (41). Diyabet günümüzde KAH ile eşdeğer olarak kabul görmektedir (42). Diyabetli hasta yönetiminde kardiyovasküler komplikasyonlar açısından tarama ve takip sürecinde; Amerikan ekolü kardiyovasküler sonuçlarda değişiklik sağlamayacağını öne sürerek semptomsuz kişilerde koroner arter hastalığı açısından tarama tavsiye etmemektedir. Buna karşılık Avrupa ekolü; hastaların koroner arter hastalığı bakımından da ele alınmasını önermektedir. TEMD 2020 önerilerine istinaden, diyabet hastalarında istirahat EKG'si ile KAH taraması önerilmektedir. Bu komplikasyondan hastaları korumak

için ise, ideal kiloya ulaşılmasına çaba sarf edilmesi, sağlıklı beslenme, fiziksel aktivitenin sağlanması, sigaranın bırakılmasını kapsayan yaşam tarzı değişiklikleri ile; kan basıncının ve kan şekerinin optimal kontrolünün sağlanması önerilmektedir (6).

2.3.2.1.2. Serebrovasküler komplikasyonlar

Diyabetin diğer bir makrovasküler komplikasyonu olan serebrovasküler komplikasyonlar, diyabetli hastaları stroke olaylarına 2-6 kat daha duyarlı hale getirmektedir. Ayrıca bu risk, diğer damarsal yataklarında da komplikasyonu olan ve hipertansiyon da eşlik eden genç hastalarda daha da yüksektir. Hiperglisemisi olan bireylerin, akut iskemik inme yaşadığı takdirde, ölme ya da sakat kalma riskleri çok daha fazladır. Bu komplikasyonun patogenezi açıklamak üzere yapılan çalışmalarda; deneysel modellerde, kronik hipergliseminin serebrovasküler yapı ve işlevlerde çeşitli hasarlara yol açtığını ortaya konmuştur. Artan ödemin, neovaskülarizasyon, proteaz ekspresyonu, vasküler tonusta değişikliklerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ancak yine de diyabetin serebrovasküler yataktaki etkilerini tam olarak açıklayabilmek için çalışmalar halen devam etmektedir (43).

2.3.2.1.3. Periferik arter hastalığı

Diyabetli hastalarda görülen makrovasküler komplikasyonlardan periferik arter hastalığı da her yıl ciddi oranda organ kaybı ve yaşam kaybına sebep olmaktadır. PAH; aort, koroner arteriyel yapılar ve intrakranial arteriyel yapılar haricinde kalan arterlerin etkilendiği durumlardır. DM'li hastalarda periferik arter hastalığı gelişme ihtimali 2 misli artmış haldedir (6). Diyabetli hastalarda PAH'ın hem insidansı daha yüksektir, hem de progresyonu daha akselere durumdadır. Ayrıca bu hastalar amputasyon için ciddi risk altındadır. Örneğin Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yapılan yaklaşık 100.000 bacak amputasyonunun yarısından fazlası DM ve PAH ile ilişkilidir. Bu risk artışı, bilhassa diyabete bağlı periferik nöropati ile enfeksiyonun kombinasyonuna ve periferik arter hastalığı sebebi ile bozulmuş arteriyel kan akımına atfedilebilir. Motor, duyuşal ve otonomik nöropati sonucunda oluşan ayak deformiteleri ve bozulmuş yara iyileşmesi de bu patolojik sürecin ayrılmaz bir parçasıdır (44). PAH dahilinde oluşan diyabetik ayak

problemlerini; nöropati, PAH ve enfeksiyon kombinasyonundan oluşan diyabetik ayak sendromu olarak tanımlayan yayınlar da mevcuttur ve bu sendrom diyabetli hastalarda amputasyon ve organ kaybının önemli bir nedenidir (37). Bu durumdan korunmak için diyabetle takip edilen hastalarda, senede 1 kez öykü, belirti ve nöropati muayenesi ile alt ekstremitte arteriyel hastalık taraması yapılması önerilmektedir. Tipik ya da atipik semptomları olan hastalarda tarama için ilk basamakta ayak bileği-brakial basınç indeksi (ABİ)'nin kullanılması önerilmektedir. Bu indeksin 0,90 veya 0,90'dan küçük olması alt ekstremitte periferik arter hastalığının mevcut olduğunu düşündürür. Bu indekse ilaveten tanı için dupleks ultrason ile de değerlendirme yapılabilir (6). Diyabetik ayak hastalığının ilerleyen yıllarda daha da artması beklenmektedir (45). Hastaları amputasyon, organ kaybı ve yaşam kalitesinde düşüşten korumak için PAH yönetimi multidisipliner olmalıdır (44). Ancak hastaların diyabetik ayak hastalığından korunabilmesi için diyabetik ayak hususunda dikkatle eğitilmeleri de ciddi önem taşımaktadır (45).

2.3.2.2. Diyabetin Mikrovasküler Komplikasyonları

Mikrovasküler komplikasyonlar retinopati, nöropati ve nefropati olup; her yıl ciddi oranda görme kaybı, organ kaybı, morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır. Diyabetli hastaların yaşam kalitelerini ve organ fonksiyonlarını korumak için diyabet yönetiminde dikkatle tarama, tanı ve tedavileri gerekmektedir.

2.3.2.2.1. Diyabetik retinopati

Diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından olan retinopati, hücresel permeabilite artışının ve oksidatif stresin katkıda bulunduğu önemli bir problemidir (12). Görme kaybının önemli sebeplerinden birisidir; ayrıca 2010 senesinden itibaren yaklaşık 100 milyondan fazla hastayı etkilemiştir ve 2030 yılına kadar 190 milyondan fazla hastayı etkilemesi beklenmektedir. Erken evrelerde sıklıkla asemptomatik olduğundan, DR taraması önem verilmesi gereken bir husustur (46). Tip 1 DM'li hastalarda tanı anından sonra beşinci senede başlamak üzere senede bir defa; Tip 2 DM'li hastalarda ise tanı anında tarama yapılması, retinopatisi olmayan veya minimum retinopatisi olan hastalarda senede bir kez taramaya devam edilmesi, ileri seviyelerde retinopatisi olan hastalarda ise 3-6 ayda bir kontrole devam edilmesi

önerilmektedir. Tanı konulan anda DR muayenesi açısından bulguları normal saptanan hastalarda ise 1 sene sonra tekrar muayene yapıp, bu muayenede de normal saptanırsa 2 yılda 1 olarak taramaya devam edilmesi önerilir. Ayrıca diyabeti olup gebe olan veya gebelik planı olan hastalarda; derinlemesine göz dibi ve göz muayenesi yapıp, her üç ayda bir tekrarlanmalıdır. Göz bulgularının derecesine göre de doğumdan sonra minimum 1 sene boyunca takibine devam edilmelidir (6). Günümüzde DR sınıflaması vasküler bulguların varlığı veya yokluğu ile neovaskülarizasyonun varlığı ve yokluğuna göre yapılmaktadır. Genel olarak proliferatif olmayan retinopati ve proliferatif olan retinopati olmak üzere iki bölümde incelenir (46). Pupillaların dilate edilmesi ve indirekt oftalmoskop yardımıyla fundusun değerlendirilmesi ile diyabetik retinopati incelemesi yapılmaktadır. Bu değerlendirmede en önemli bulgu maküler ödemdir. Maküler ödem retinopatinin her seviyesinde görülebilmekte olup, keskin görebilme yetisinde bozukluğa sebep olur (6). Retinopatinin en erken klinik özellikleri mikroanevrizmalar, noktasal kanamalar, pamuk lekeleri ve IRMA(retina içinde mikrovasküler anormallikler) olarak sayılabilir (46). Nitekim bunlar ayrıca sert eksüdalarla birlikte non-proliferatif diyabetik retinopatinin muayene bulgularını oluşturur (6). Bu bulgular damar duvarını destekleyici perisitlerin kaybına ve kapiller balonlaşmaya bağlı olarak oluşurlar. Eksüdalar ise kanamalar ve mikroanevrizmalardan sızan sıvıların yeniden emilip, retinada sert lipoprotein birikimi oluşturması ile meydana gelmektedir (46). Proliferatif retinopatide retinada dekolman ve kanama riskini arttıran neovaskülarizasyon mevcuttur (6). Bu durum retinal iskemi sebebi ile proanjiyogenik sitokinlerin salınımı ve buna bağlı olarak intraretinal ve intravitreal neovaskülarizasyona neden olmasıyla gelişir (46). Bu komplikasyondan korunmak için; kan şekeri, kan basıncı kontrolü ve gerekirse ilaç tedavisi ile lipid kontrolünü sağlamaktır (6).

2.3.2.2.2. Diyabetik nefropati

Diyabetik nefropati, diyabetli hastalarda ciddi morbidite ve mortalite sebebi olup, ciddiyetine vurgu yapmak amacıyla artık “Diyabetik Böbrek Hastalığı” olarak anılmaktadır (6). Son dönem böbrek yetmezliğinin en önemli sebeplerinden birisi diyabettir (47). Diyabetik böbrek hastalığı; idrarda patolojik miktarda albümin

atılımı, glomerüllerde diyabetik lezyonlar, GFR’de azalma ile karakterize bir komplikasyondur (47). Diyabetik hastalarda AGE’nin tetiklediği sitokinler ve oksidatif stres ile glomerüler endotelial hücre bariyeri ve endotelial bazal membran hasarı medyana gelir; ayrıca anjiyotensinojen gen ekspresyonu etkilenir (12). Patofizyolojik süreçte glomerüllerde mezengial genişlemeler, bazal membranda kalınlaşma ve diyabetin Kimmelstein-Wilson nodülleri olarak adlandırılan karakteristik glomerüloskleroza vardır. Diyabetik böbrek hasarının erken döneminde tübüllerde hipertrofi mevcutsa da; ilerleyen döneminde arteriolar hyalinozis, tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis gelişir. Bu sürecin erken evrelerinde glomerüler hiperfiltrasyon ve albumin atılımında artış mevcutken, ileri evrelerde proteinüride artış ve GFR’de azalma da oluşur (47). Nihai ve en kritik sonuç ise son dönem böbrek yetmezliğidir. Yetişkin diyabet hastalarında nefropati varlığını araştırmak için mikroalbuminüri ve GFR tetkikleri önerilmektedir. Mikroalbuminüriyi tetkik etmek için sabah ilk idrarda albumin/kreatinin oranının ölçülmesi uygun olacaktır. Albuminüri artık mikroalbuminüri ve makroalbuminüri olarak klasifiye edilmemekte olup; idrarda albumin/kreatinin oranı 30 mg/gr’ın altında ise normal sınırlarda, 30 mg/gr veya üstünde ise de idrarda yüksek albumin atılımı olarak değerlendirilir. 3 – 6 ay zaman dilimlerinde bakılan 3 idrar numunesinden minimum 2 tanesinde albumin/kreatinin oranının normalin dışında olması albuminüri tanısını koydurmaktadır. Tip 1 DM’li yetişkin hastalarda tanı anından sonra 5. senede başlamak üzere senede 1 kez, Tip 2 DM’li hastalarda ise tanı anında başlamak üzere senede 1 kez idrarda albumin/kreatinin oranı ve GFR ölçümü tetkikleri ile tarama yapılması önerilmektedir. Bu ölçümler sırasında mikroalbuminüri veya GFR’de azalmaya sebep olabilecek idrar yolu enfeksiyonu, ateş, dehidratasyon gibi yanıltıcı faktörler varsa, bu faktörler düzelene dek nefropati taraması ertelenmelidir. TEMD 2020 Kılavuzu’nda ölçümlerle nefropati değerlendirilirken, nefropatinin prognozunu öngörebilmek ve uygun yaklaşımı sağlayabilmek için, GFR düzeyi ve albuminüri miktarına göre böbrek hasarı 5 evrede incelenmektedir ve KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) çalışma grubunun 2012 yılındaki kılavuzunda mevcut olan kronik böbrek hastalığı evreleme tablosuna göre değerlendirme önerilmiştir, nitekim bu evreleme Şekil 3’te gösterilmektedir. Albumin/kreatinin oranının inatçı olarak yüksek çıktığı durumda ise, hipertansiyon varlığına bakılmaksızın, kronik

böbrek hastalığını geciktirebilmek için ACEi veya ARB başlanması önerilmektedir (6).

				Persistan albüminüri kategorileri Tanım ve Aralık		
				A1	A2	A3
				Normal- hafif artmış	Orta derecede artmış	Ciddi derecede artmış
				<30 mg/g	30-300 mg/g	>300 mg/g
GFR kategorileri (ml/dk/1.73m ²) Tanım ve aralık	G1	Normal veya yüksek	≥90			
	G2	Hafif azalmış	60-89			
	G3a	Hafif-orta derecede azalmış	45-59			
	G3b	Orta-ciddi derecede azalmış	30-44			
	G4	Ciddi derecede azalmış	15-29			
	G5	Böbrek yetersizliği	<15			

Mavi:Düşük risk (başka nedenli böbrek hastalığı yoksa KBH yok), kahverengi: orta derecede artmış risk, mor: yüksek risk, gri: çok yüksek risk

*TEMED2020 Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu'ndan alıntıdır.

Şekil 3. GFR ve Mikroalbuminüri kriterlerine göre KBH prognozu (KDIGO 2012)(6)

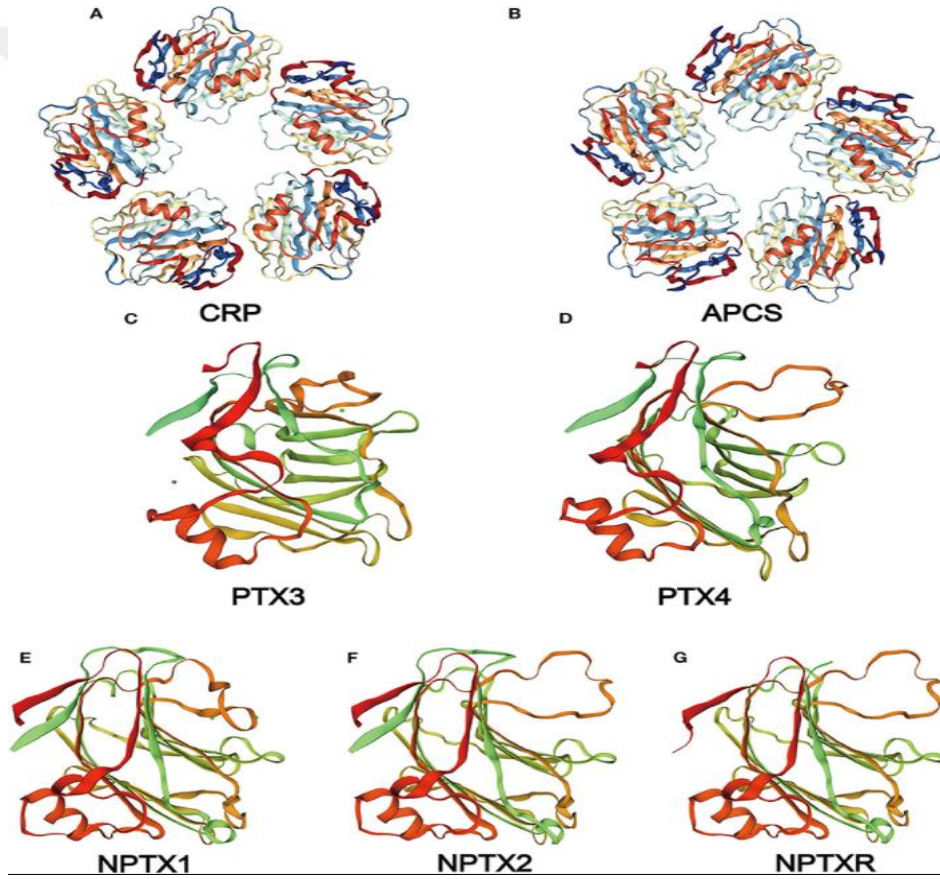
2.3.2.2.3. Diyabetik nöropati

Nöropati, kronik hiperglisemi sonucu olarak aktive olan poliol yolağının endonöral dokulara kan akımını bozarak NADPH tüketimi ile oksidatif hasara sebep olması ve intranöral sorbitol birikimi sonucu gelişen nöral hücre nekrozu ile oluşan bir komplikasyon olup, sensörial ve motor sinirlerde nöropatik problemlere ayrıca otonom sinir sisteminde gastroparezi, inkontinans, hipogliseminin ayırtına gibi problemlere yol açar (12). Bilhassa alt ekstremiteleri tutma eğilimindeki bu periferik nöropati durumu; distal, simetrik, duyuşal polinöropati olarak ortaya çıkar ve iskemi ile birleşince de diyabetli hastalarda oluşan en önemli komplikasyonlardan birisi olup, ayak ülseri ve amputasyon riskini ciddi derecede artırır (6, 12). Tip 1 DM'li hastalarda tanı anından sonraki 5. senede, Tip 2 DM'li hastalarda ise tanı anından itibaren her sene nöropati için tarama yapılması önerilmektedir. Nöropati taraması; hastalarda fizik muayene, anamneze ilaveten 10 gr'lık bası uygulayan monofilaman testi ve ayak baş parmağının dorsumuna uygulanan 128 Hz diyapozon gibi basit klinik testlerle yapılır. Hastaları bu komplikasyondan korunmak için etkin kan şekeri kontrolü önerilmektedir.

2.4. PENTRAXİN 3

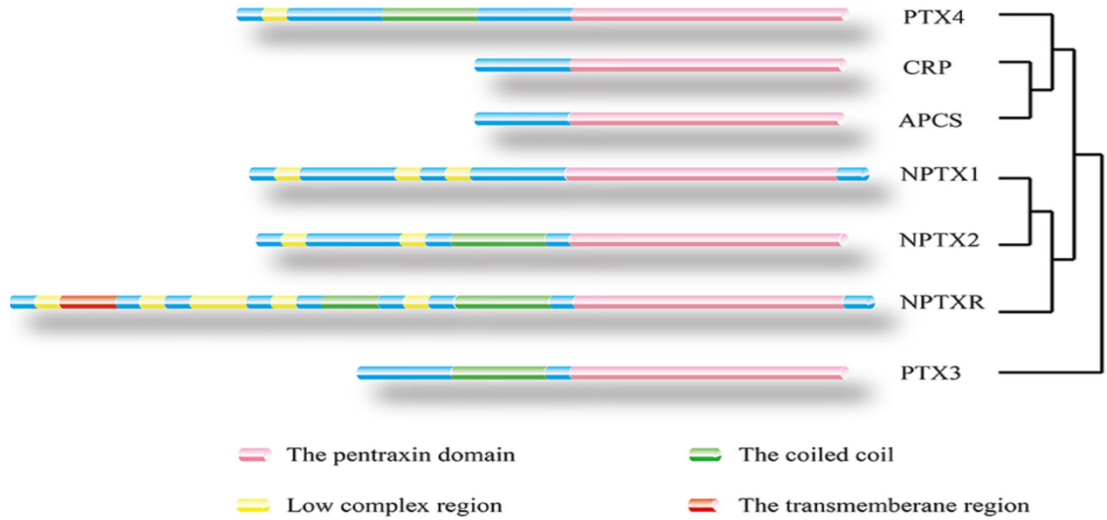
Pentraxinler, eklem bacaklılardan insanlara kadar çok sayıda canlıda varlığı gösterilmiş, çok işlevli proteinlerden oluşan bir protein süper ailesidir. Pentraxin

süper ailesi, C terminal uçta 8 aminoasit dizisinin yüksek oranda korunmuş olduğu 200 aminoasitlik “pentraxin imzası” olarak da bilinen bir karboksi terminal dizisi içermektedir. Protomerin primer yapısına göre bu aile kısa ve uzun olmak üzere 2 subgruba ayrılmaktadırlar (48). Kısa pentraxin subgrubunu CRP ve SAP (serum amiloid P) oluşturmaktayken; uzun pentraxin subgrubunu NPTX1 (nöronal pentraxin 1), NPTX2 (nöronal pentraxin 2), NPTXR(nöronal pentraxin reseptörü), PTX3 (pentraxin 3) ve PTX4 (pentraxin 4) oluşturmaktadır (49). Uzun pentraxin ailesindeki yapı, kısa pentraxin ailesindeki yapının yaklaşık 2 katı uzunluğundadır. Bu proteinlerin yapıları Şekil 4 ve Şekil 5’te ayrıntısıyla görülmektedir.



* Wang, Z., et al., *The Basic Characteristics of the Pentraxin Family and Their Functions in Tumor Progression*. Frontiers in Immunology, 2020. 11.'den alıntıdır.

Şekil 4. Pentraxin ailesi üyelerinin yapısı (49)



* Wang, Z., et al., *The Basic Characteristics of the Pentraxin Family and Their Functions in Tumor Progression*. Frontiers in Immunology, 2020. 11.'den alıntıdır.

Şekil 5. Pentraxin ailesi üyelerinin domain lokasyonları (49)

PTX-3; pentraxin-related protein PTX3, TNFAIP5 (Tumor necrosis factor alpha-induced protein 5), TSG-14 (Tumor necrosis factor-inducible gene 14 protein) olarak da isimlendirilebilmektedir (50). CRP ve PTX-3 aynı aileden olmalarına rağmen; CRP, IL-6 ve IL-1 uyarısı ile salınırken, PTX-3 salınımı bilhassa TNF- α ve IL-1 β tarafından uyarılmaktadır. Buna ilaveten, lipopolisakkarid gibi TLR agonistleri gibi faktörler de PTX-3 salınımını indükleyebilmektedir (48). Ayrıca CRP özellikle hepatositlerden salınırken, PTX-3 daha çok aterosklerotik lezyonlardan da eksprese edilmektedir. Bu nedenle vasküler komplikasyonları değerlendirebilmek için vasküler inflamasyon belirteci olarak ele alınmaktadır ve diyabetli hastalarda aterosklerotik belirteçlerle de korele olduğu gözlenmiştir (7). PTX-3; inflamatuvar uyarılara yanıt olarak salgılanmasının haricinde, nötrofillerde spesifik laktoferrin granüllerinde de hazır şekilde depolanımı mevcuttur. Uygun bir uyarı ile indüklendiğinde bu PTX-3 ekstraselüler boşluğa salınır (48). Bu açıdan bakıldığında, nötrofiller PTX-3 için önemli bir rezervuardır ve gereği halinde hızla salınmak üzere hazırdır (51).

PTX-3'ün kompleman sisteminde de kritik rol oynadığı düşünülmektedir ve kompleks bir mesele olarak ele alınmaktadır. PTX-3; bakteriyel membranlarda bulunan ve kompleman kaskadının ilk aşaması olan immobil C1q'ya bağlanarak klasik kompleman kaskadını aktive eder. Ancak dolaşımdaki kanda bulunan PTX-3, C1q aktivitesini doza bağlı olarak inhibe ederek etki eder. Bu nedenle, sıvı fazlı

PTX-3, serbest C1q'ya bağlanarak klasik kompleman yolunun inhibisyonuna sebebiyet verir. Yani PTX-3'ün kompleman yolunu hem aktive edebileceğine hem de inhibe edebileceğine dair bulgular mevcut olup, immunitenin düzenlenmesinde rol oynadığı düşünülmektedir. PTX-3'ün lektin yolağının bileşenleri ile de etkileşimi vardır. Kısa PTX olan CRP ise klasik yola ilaveten alternatif kompleman yolunu da aktive etmektedir (48). Bu özellikleri ile PTX-3 ile kompleman sistemi arasındaki etkileşimin; mikrobiyal enfeksiyonlara karşı konak savunmasında, inflamasyon reaksiyonlarının regüle edilmesinde ve ölü hücrelerin uzaklaştırılmasında rol oynadığı söylenebilir (49).

PTX-3'ün aterogenez sürecindeki rolü araştırıldığında; PTX-3'ün vasküler düz kas hücrelerinde aterojenik lipoproteinler tarafından eksprese edilebileceği, ayrıca PTX-3'ün insan endotel hücreleri ve aktive monositlerde doku faktörü ekspresyonunu up-regüle edebileceğini ve ileri aterosklerotik plaklarda bu durumun yaygın olduğu gösterilmiştir. Burada PTX-3'ün kaynağı yalnızca endotel hücreleri ve makrofajlarla sınırlı olmayıp, bu patolojinin başlangıcından komplikasyon safhasına kadar yaygın olarak bulunan bir hücre grubu olan nötrofillerde de PTX-3 mevcuttur. Ayrıca PTX-3'ün; patofizyolojik mekanizmalarında aterosklerozla birçok ortak basamağı bulunduğu düşünülen romatoid artrit vasküler ve sinovyal inflamasyonu ile de ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Bu araştırmalar sırasında PTX-3'ün ateroskleroz patofizyolojisinde antinflamatuar süreçte mi yoksa inflamatuvar süreçte mi etkin rol aldığı sorusu gündeme gelmiş olup, bu konu PTX-3 geni susturulmuş farelerle yapılan çalışmalarla çözüme kavuşturulmuştur. Bu çalışmalarda PTX-3 miktarının aterosklerotik yükü pozitif korelasyonu olduğu ortaya konmuştur. Diğer taraftan, yine genetiği değiştirilmiş fareler üzerinde yapılan çalışmalarda PTX-3'ün, akut miyokard enfarktüsünde bilhassa reperfüzyon aşamasında kardiyoprotektif etkili olabileceği bulunmuştur (48). Ayrıca PTX-3'ün doku onarımı ve yeniden şekillenmede işlevlerinde de rolü mevcuttur (49). Bazı çalışmalarda insan makülasında da PTX-3'ün çeşitli süreçlerde rol oynadığını göstermektedir. Buna ilaveten anjiyogenez ve vasküler remodeling süreçlerinde de yeri mevcuttur (52).

Çeşitli çalışmalar, PTX-3'ün farklı patofizyolojik süreçlerde farklı roller üstlenebileceğini göstermiştir. Mevcut bilgiler ışığında PTX-3, aynı pentraxin ailesine dahil olduğu CRP gibi inflamatuvar bir marker olarak değerlendirilmektedir

ancak halen çeşitli patofizyolojik süreçlerdeki rolünü ortaya koymak için çalışmaları sürmektedir. İnflamasyon süreci içerisinde rol oynamakta olan çok işlevli bir protein olarak da tanımlanabilmektedir. Normal şartlarda dolaşımda bazal PTX-3 düzeyi 2 ng/ml'nin altında olmaktadır; Akut MI durumunda 6-8 saat içerisinde pik yapmak suretiyle 3-5 katına ulaşabilmekte ve ayrıca inflamatuvar süreçler, enfeksiyon, sepsis, şok, tüberküloz gibi durumlarda da dramatik artış gösterebilmektedir (53-57).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 4 Ekim 2019 tarihli ve 92 sayılı toplantıda 39 numaralı kararla onaylanmış olup, “Tez Danışmanı Değişikliği” sebebi ile de 5 Kasım 2021 tarihli ve 116 sayılı toplantıda 45 numaralı kararla tekrar değerlendirilip onay verilmiştir. Çalışmamızda hiçbir çıkar çatışması yoktur.

3.1. HASTA POPÜLASYONU

Çalışmamız, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği’ne 1 Kasım 2019 ve 30 Mart 2020 tarihleri arasında kabul edilen, 18 yaş üstünde, kooperasyon ve oryantasyonu tam olan 180 hasta dahil edilerek yapıldı. Kontrol grubu olarak 50 sağlıklı birey, çalışma hakkında bilgilendirilip gönüllü yazılı onamları alınarak çalışmaya dahil edildi. Ayrıca 3 ayrı hasta grubu olmak üzere; 50 kronik komplikasyonu olmayan diyabetes mellitus hastası, 40 mikrovasküler kronik komplikasyonu olan diyabetes mellitus hastası, 40 da makrovasküler kronik komplikasyonu olan diyabetes mellitus hastası çalışma hakkında bilgilendirilip gönüllü yazılı onamları alınarak çalışmaya dahil edildi.

PTX-3 seviyesine etki edebilecek olan karaciğer hastalığı, hematolojik hastalığı, malignensisi, aktif tiroid hastalığı, kalp kapak hastalığı, romatolojik hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı bulunanlar; ayrıca steroid ya da otoimmün süreçleri etkileme potansiyeli olan ilaç kullanımı (Azotiopürin, siklosporinA, siklofosfamid, kinin, TNF-alfa blokerleri v.s) olan hastalar ve gebeler çalışmaya dahil edilmedi ve çalışma dışında bırakıldı. Ayrıca yazılı gönüllü onam vermeyen hastalar da çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmadaki tüm hastaların ayrıntılı şekilde anamnezleri alındı, fizik muayeneleri titizlikle yapıldı. Yaş, cinsiyet, fizik muayenedeki bulguları, medikal geçmişleri, sigara kullanımları, kullandıkları ilaçlar ve yapılan laboratuvar ölçümleri hastaların dosyasına kaydedildi. Bütün hastaların kan basıncı ölçümleri en az 10 dk dinlenmelerinden sonra sessiz bir ortamda yapıldı ve kaydedildi. Ayrıca kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boyun karesine bölünmesi ile kg/m^2 cinsinden beden-kitle indeksleri hesaplandı ve kaydedildi. Sağlıklı kontrol grubunda

olmayan tüm hastaların diyabete sahip olduğu süreler sene cinsinden dosyalarına kaydedildi.

Dışlama kriterine sahip olmayan ve diyabeti bulunmayan 50 hasta sağlıklı kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Dışlama kriterlerini taşımayıp, TEMD 2020 Kılavuzu'ndaki kriterlere göre konulmuş diyabet tanısı bulunan; ancak diyabetin hiçbir kronik komplikasyonuna sahip olmayan 50 hasta, komplikasyonsuz diyabetik grubu temsilen “1. Grup” isimli grup olarak çalışmaya dahil edildi. Bu hastalarda, açlık plazma glukozunun 126 mg/dl veya üzerinde olması, 75 gr glukoz ile yapılan OGTT’de 2.saat plazma glukozunun 200 mg/dl veya üzerinde olması, diyabet semptomları mevcutken herhangi bir zamandaki plazma glukozunun 200 mg/dl üzerinde olması ya da HBA1C’nin %6,5 veya üzerinde olması ile diyabet tanısı var kabul edildi. Bu hastalarda TEMD 2020 Kılavuzu önerileri dahilinde komplikasyon taraması yapıldı (6). Göz doktoru tarafından diyabetik retinopatiye yönelik yapılan muayenede retinopati saptanmaması ile retinopatinin dışlanması; sabah ilk idrarda bakılan albümin/kreatinin oranının 30 mg/gr’ın altında olması bulgusu ile nefropatinin dışlanması; ayrıca anamnez, fizik muayene bulguları ve 10 gr nörofilaman testi ile nöropati saptanmayarak nöropatinin dışlanması ile mikrovasküler komplikasyon olmadığı kabul edildi. Ayrıca istirahatte çekilen EKG’nin ve efor testinin tamamen normal olması, anamnezinde KAH şüphesine yöneltecek semptomunun bulunmaması ve hastanın özgeçmişinde KAH bulunmaması ile KAH’ın dışlanması; anamnez, fizik muayene bulguları ve özgeçmişinde PAH bulguları olmaması ve ayak bileği – brakiyal basınç indeksinin normal aralıkta saptanması ile PAH’ın dışlanması; SVO öyküsünün bulunmaması ile makrovasküler komplikasyon olmadığı kabul edildi. Bu şekilde diyabet tanısı olup, kronik bir komplikasyonu olmayan hasta grubu olan 1. Grup oluşturuldu(6).

Dışlama kriterlerini taşımayıp, TEMD 2020 kılavuzundaki kriterlere göre konulmuş diyabet tanısı olup, eşlik eden yine TEMD 2020 kılavuzundaki öneriler doğrultusunda tanınmış olan retinopati, nefropati veya nöropati olmak üzere diyabetin mikrovasküler komplikasyonuna sahip olan; ancak PAH, KAH veya serebrovasküler hastalık gibi diyabetin hiçbir makrovasküler komplikasyonuna sahip olmayan 40 hasta, mikrovasküler komplikasyonlu diyabetik grubu temsilen, “2.

Grup” isimli grup olarak çalışmaya dahil edildi. Bu gruptaki hastalar, göz doktoru tarafından diyabetik retinopatiye yönelik yapılan muayenede herhangi bir evrede retinopati saptanması ile diyabetik retinopatiye sahip olması; sabah ilk idrarda bakılan albümin/kreatinin oranının 30 mg/gr’ın üstünde olması bulgusu ile nefropatiye sahip olması; ayrıca anamnez, fizik muayene bulguları ve 10 gr nörofilaman testi ile nöropati saptanarak nöropatiye sahip olması ile mikrovasküler komplikasyona sahip hastalar olarak kabul edildi. Ayrıca bu hastalarda istirahatte çekilen EKG’nin ve efor testinin tamamen normal olması, anamnezinde KAH şüphesine yöneltecek semptomunun bulunmaması ve hastanın özgeçmişinde KAH bulunmaması ile KAH’ın dışlanması; anamnez, fizik muayene bulguları ve özgeçmişinde PAH bulguları olmaması ve ayak bileği – brakiyal basınç indeksinin normal aralıkta saptanması ile PAH’ın dışlanması; SVO öyküsünün bulunmaması ile makrovasküler komplikasyon olmadığı kabul edildi. Böylece diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından birine ya da birkaçına sahip ancak diyabetin hiçbir makrovasküler komplikasyonuna sahip olmayan diyabetik hasta grubu olan 2. Grup oluşturuldu(6).

TEMED 2020 kılavuzundaki kriterlere göre konulmuş diyabet tanısı olup, eşlik eden periferik arter hastalığı, koroner arter hastalığı veya serebrovasküler hastalık olmak üzere diyabetin makrovasküler komplikasyonuna sahip olan 40 hasta, makrovasküler komplikasyonlu diyabetik grubu temsilen, “3. Grup” isimli grup olarak çalışmaya dahil edildi. Bu gruba alınacak hastaların anamnez, fizik muayene ve özgeçmişleri incelendi. Doppler USG ile konulmuş PAH tanısı, koroner anjiyografi ile tanınmış KAH tanısı, görüntüleme teknikleri ile konulmuş SVO tanısından biri veya birkaçı olan hastalar bu gruba dahil edildi(6).

3.2. LABORATUVAR ÖLÇÜMLERİ

Laboratuvar ölçümleri olarak hastalarda, 12 saat açlık sonrası sabah saatlerinde alınan kan örneklerinde, tam kan sayımı, HbA1C, üre, kreatinin, eGFR, albumin, total protein, CRP, sedimentasyon, açlık plazma glukozu, ALT, AST, LDL, HDL, trigliserid, sodyum, potasyum, B12 vitamini ölçüldü ve kayıt altına alındı. Ayrıca hastaların sabah ilk idrar numunelerinden ise albümin/kreatinin oranı ölçülüp bu parametreden hastanın dahil edileceği grubu belirleme aşamasında faydalandı.

Kan örnekleri, PTX-3 haricindeki diğer parametreler tetkik edilirken Adana Şehir Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda çalışıldı. Açlık Plazma Glukozu, heksokinaz ile birlikte enzimatik referans yöntemi ile ölçüldü. HBA1C; NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) sertifikalı kromatografi yöntemiyle ölçüldü. CRP, nefelometrik olarak ölçüldü. Kreatinin ölçümleri Jaffe yöntemi ile yapıldı. HDL, LDL, Trigliserid, Albümin ve Total Protein ölçümleri kolorimetrik test ile yapıldı.

Hastalardan rutin tetkikleri için kan örneği alınırken, PTX-3 ölçümü için 5 cc fazladan kan örneği alındı. Alınan bu venöz kan örnekleri, 4000 rpm de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri analizler yapılana kadar -80°C sıcaklıkta dondurularak saklandı. Kan örnekleri Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda çalışıldı. İnsan Pentraxin-3 seviyeleri, ticari bir kit (Fine Test), otomatik ELISA mikrolaka okuyucusu (BioTek 800™ TS mikrolaka okuyucu, ABD) ve bir bilgisayar programı (Gen5) kullanılarak ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi ile belirlendi. Sürüm 3.11.19).

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Gruplara göre kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare ve Fisher's Exact testleri kullanıldı. Gruplara göre normal dağılmayan verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı ve çoklu karşılaştırmalar Dunn testi ile incelendi. Gruplara göre normal dağılan verilerin karşılaştırılmasında Tek Yönlü Varyans Analizi kullanıldı ve çoklu karşılaştırmalar Tamhane's T2 testi ile incelendi. Normal dağılmayan veriler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Spearman's rho korelasyon katsayısı kullanıldı. Makrovasküler komplikasyon için Pentraxin-3'e ait kesme değeri ROC analizi ile incelendi. Analiz sonuçları nicel veriler için ortalama $\pm$ s. sapma ve ortanca (minimum – maksimum) şeklinde kategorik verilerse frekans (yüzde) olarak sunuldu. Önem düzeyi $p < 0,050$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza; Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'ne 1 Kasım 2019 ve 30 Mart 2020 tarihleri arasında kabul edilen 180 hasta dahil edildi. Kontrol grubu olarak; diyabeti olmayan ve dışlama kriterlerini taşımayan 50 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi. Ayrıca Gereç ve Yöntem başlığı altında belirtilen özelliklere göre seçilen 3 ayrı hasta grubu olmak üzere; kronik komplikasyonu olmayan 50 diyabetes mellitus hastası 1. Grup olarak; mikrovasküler kronik komplikasyonu olan 40 diyabetes mellitus hastası 2. Grup olarak; makrovasküler kronik komplikasyonu olan 40 diyabetes mellitus hastası da 3. Grup olarak çalışmaya dahil edildi.

Böylece toplam 180 hasta ile çalışma tamamlandı. Toplam 111 kadın, 69 erkek hastadan oluşan bu 180 hastada, gruplara göre bakıldığında cinsiyetim dağılımları arasında bir fark yoktu. Sigara, cinsiyet ve yaşı içeren demografik veriler Tablo 6'da paylaşılmıştır.

Tablo 6. Gruplara göre demografik özelliklerin karşılaştırılması

	Kontrol n = 50	1.Grup n = 50	2.Grup n = 40	3.Grup n = 40	Toplam n = 180	p
Cinsiyet						
Kadın	32 (64)	34 (68)	27 (67,5)	18 (45)	111 (61,7)	0,101*
Erkek	18 (36)	16 (32)	13 (32,5)	22 (55)	69 (38,3)	
Sigara						
Yok	24 (48)	41 (82)	21 (52,5)	25 (62,5)	111 (61,7)	0,003*
Var	26 (52) ^a	9 (18) ^b	19 (47,5) ^a	15 (37,5) ^{ab}	69 (38,3)	
Yaş	35,40 ± 11,12 35,00 (19,00 - 64,00) ^a	52,46 ± 12,35 55,00 (24,00 - 81,00) ^b	58,68 ± 12,03 62,00 (25,00 - 74,00) ^{bc}	61,75 ± 10,74 61,00 (43,00 - 84,00) ^c	51,17 ± 15,48 52,50 (19,00 - 84,00)	<0,001**

*Ki-kare testi, **Kruskal Wallis testi, ^{a-c}: Aynı harfe sahip gruplar arasında bir fark yoktur, gösterim: frekans (yüzde), ortalama ± s. sapma, ortanca (minimum – maksimum)

Gruplara göre cinsiyetim dağılımları arasında bir fark yoktur (p=0,101). Gruplara göre sigara içme durumlarının dağılımları arasında bir fark bulunmuştur (p=0,003). Kontrol grubunun %52'si, 1. Gruptaki hastaların %18'i, 2. Gruptaki hastaların %47,5'i ve 3. Gruptaki hastaların %37,5'i sigara kullanmaktadır. Bu farklılık 1. Grup ile kontrol grubu ve 2. Grup arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır. Gruplara göre yaş ortanca değerleri farklılık göstermektedir (p<0,001). Kontrol grubunun ortancası 35,00, 1. Grup hastalarının ortancası 55,00, 2. Grup hastalarının ortancası 62,00 ve 3. Grup hastalarının ortancası 61,00 olarak elde

edilmiştir. Buradaki farklılık kontrol grubu ile diğer gruplar arasında ve 1. Grup ile 3. Grup arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır.

Gruplara göre klinik verilerin karşılaştırılması, Tablo 7’de sunulmuştur.

Tablo 7. Gruplara göre klinik parametrelerin karşılaştırılması

	Kontrol n = 50	1.Grup n = 50	2.Grup n = 40	3.Grup n = 40	Toplam n = 180	p
Sistolik KB (mmHg)	124,18 ± 8,45 125,00 (109,00 - 150,00) ^a	132,88 ± 12,28 130,00 (110,00 - 165,00) ^b	138,50 ± 12,01 137,00 (117,00 - 177,00) ^{bc}	140,25 ± 9,51 142,00 (110,00 - 163,00) ^c	133,35 ± 12,33 132,00 (109,00 - 177,00)	<0,001*
Diastolik KB(mmHg)	78,46 ± 6,79 79,00 (64,00 - 100,00)	80,58 ± 9,93 79,50 (60,00 - 108,00)	82,10 ± 8,13 80,00 (69,00 - 100,00)	79,58 ± 7,19 80,00 (68,00 - 95,00)	80,11 ± 8,19 80,00 (60,00 - 108,00)	0,193**
Nabız (pulse/dk)	79,82 ± 3,94 80,00 (69,00 - 88,00) ^{ab}	79,66 ± 5,41 78,50 (69,00 - 90,00) ^b	77,55 ± 6,21 77,00 (69,00 - 103,00) ^b	83,70 ± 6,87 82,00 (71,00 - 106,00) ^a	80,13 ± 5,95 80,00 (69,00 - 106,00)	<0,001*
BMI (kg/m²)	25,37 ± 5,67 24,93 (16,40 - 44,63) ^a	29,93 ± 5,94 29,39 (18,50 - 44,00) ^b	31,75 ± 5,17 30,74 (23,43 - 45,70) ^b	31,93 ± 2,90 32,35 (22,00 - 36,50) ^b	29,51 ± 5,78 29,95 (16,40 - 45,70)	<0,001*
Diyabet süresi (yıl)	--- ---	4,68 ± 2,77 4,00 (1,00 - 12,00) ^a	11,33 ± 6,88 10,00 (1,00 - 35,00) ^b	13,65 ± 6,54 13,00 (3,00 - 35,00) ^b	9,48 ± 6,75 7,00 (1,00 - 35,00)	<0,001*
PTX-3 (ng/mL)	0,68 ± 0,26 0,67 (0,02 - 1,28) ^a	1,49 ± 2,02 0,98 (0,01 - 13,62) ^b	1,51 ± 1,52 0,99 (0,68 - 7,96) ^{bc}	4,00 ± 8,56 1,70 (0,49 - 47,54) ^c	1,83 ± 4,38 0,92 (0,01 - 47,54)	<0,001*
WBC (10³/μL)	7,72 ± 4,53 6,90 (4,40 - 36,30) ^a	7,65 ± 2,01 7,40 (3,60 - 12,50) ^{ab}	8,87 ± 2,31 8,95 (5,00 - 16,50) ^b	9,86 ± 4,49 8,85 (3,70 - 23,70) ^b	8,43 ± 3,62 7,70 (3,60 - 36,30)	<0,001*
HBA1C (%)	4,90 ± 0,75 4,80 (4,20 - 5,70) ^a	7,54 ± 1,72 6,90 (5,00 - 13,20) ^a	9,51 ± 2,65 9,40 (5,00 - 16,50) ^b	9,62 ± 2,82 9,50 (5,40 - 17,10) ^b	8,69 ± 2,61 8,25 (4,20 - 17,10)	<0,001*
RBC (10⁶ /μL)	4,65 ± 0,46 4,69 (3,64 - 5,65) ^b	4,76 ± 0,47 4,75 (3,85 - 5,94) ^b	4,67 ± 1,06 4,65 (2,97 - 10,10) ^b	4,09 ± 0,61 3,96 (3,12 - 5,68) ^a	4,56 ± 0,72 4,60 (2,97 - 10,10)	<0,001*
HB (g/dL)	13,15 ± 1,84 13,30 (9,30 - 17,10) ^b	13,73 ± 3,35 13,35 (9,20 - 33,60) ^b	12,77 ± 1,81 12,80 (8,40 - 16,90) ^b	11,37 ± 1,90 11,25 (8,00 - 17,00) ^a	12,83 ± 2,50 12,70 (8,00 - 33,60)	<0,001*
HTC (%)	39,29 ± 4,80 39,30 (29,60 - 48,80) ^b	39,47 ± 4,45 39,00 (28,40 - 48,50) ^b	38,22 ± 4,98 38,60 (26,10 - 50,40) ^b	34,24 ± 5,67 32,75 (24,10 - 51,20) ^a	37,98 ± 5,33 38,15 (24,10 - 51,20)	<0,001*
MCV (fL)	84,60 ± 7,16 86,65 (66,00 - 98,70)	83,04 ± 6,72 84,55 (65,90 - 93,30)	84,75 ± 6,03 84,85 (69,00 - 97,40)	83,75 ± 5,44 84,15 (70,00 - 93,00)	84,01 ± 6,43 85,00 (65,90 - 98,70)	0,562*
MCH (pg)	28,28 ± 3,04 29,20 (20,10 - 33,80)	27,94 ± 2,86 28,65 (20,80 - 32,10)	28,31 ± 2,51 28,85 (21,20 - 33,10)	27,86 ± 2,23 27,95 (22,20 - 31,80)	28,10 ± 2,70 28,60 (20,10 - 33,80)	0,529*
MCHC (g/dL)	33,38 ± 1,33 33,50 (30,00 - 36,30)	33,58 ± 1,07 33,60 (31,30 - 35,50)	33,36 ± 1,11 33,40 (30,70 - 35,50)	33,20 ± 1,11 33,10 (30,80 - 35,80)	33,39 ± 1,16 33,25 (30,00 - 36,30)	0,480**
RDW (%)	14,08 ± 1,58 13,75 (12,50 - 20,30) ^b	14,38 ± 1,95 14,05 (12,50 - 24,70) ^{ab}	14,63 ± 1,76 14,20 (12,50 - 20,70) ^{ab}	14,85 ± 1,62 14,45 (12,80 - 18,60) ^a	14,46 ± 1,75 14,00 (12,50 - 24,70)	0,028*
PLT (10³/μL)	260,88 ± 60,07 268,00 (131,00 - 427,00) ^b	272,96 ± 70,46 264,00 (159,00 - 443,00) ^{ab}	290,25 ± 89,99 276,00 (143,00 - 508,00) ^{ab}	323,83 ± 111,64 328,50 (120,00 - 609,00) ^a	284,75 ± 85,86 272,00 (120,00 - 609,00)	0,033*
Nötrofil (10³/μL)	4,41 ± 1,78 4,10 (2,20 - 10,70) ^a	4,50 ± 1,36 4,30 (2,40 - 8,40) ^a	5,62 ± 1,99 5,10 (2,90 - 13,70) ^b	7,47 ± 4,78 6,20 (1,50 - 22,40) ^b	5,38 ± 2,95 4,80 (1,50 - 22,40)	<0,001*
Lenfosit (10³/μL)	2,52 ± 3,12 1,95 (0,70 - 23,70) ^a	2,37 ± 0,88 2,15 (0,90 - 5,20) ^a	2,26 ± 0,90 1,95 (0,60 - 4,20) ^a	1,65 ± 0,72 1,40 (0,40 - 3,40) ^b	2,22 ± 1,81 2,00 (0,40 - 23,70)	<0,001*

*Kruskal Wallis testi, **Tek yönlü varyans analizi, a-c: Aynı harfe sahip gruplar arasında bir fark yoktur, gösterim: ortalama ± s. sapma, ortanca (minimum – maksimum)

Tablo 7'in devamı

	Kontrol	1.Grup	2.Grup	3.Grup	Toplam	p
Monosit (10 ³ /µL)	0,58 ± 0,23 0,50 (0,30 - 1,50) ^a	0,55 ± 0,19 0,50 (0,20 - 1,00) ^a	0,63 ± 0,21 0,60 (0,00 - 1,10) ^{ab}	0,76 ± 0,31 0,70 (0,20 - 1,60) ^b	0,62 ± 0,24 0,60 (0,00 - 1,60)	0,002*
Eozinofil (10 ³ /µL)	0,16 ± 0,12 0,10 (0,00 - 0,60)	0,19 ± 0,18 0,10 (0,00 - 0,90)	0,22 ± 0,21 0,20 (0,00 - 1,30)	0,16 ± 0,15 0,10 (0,00 - 0,70)	0,18 ± 0,17 0,10 (0,00 - 1,30)	0,234*
Bazofil (10 ³ /µL)	0,03 ± 0,04 0,00 (0,00 - 0,10)	0,03 ± 0,05 0,00 (0,00 - 0,10)	0,05 ± 0,06 0,00 (0,00 - 0,30)	0,05 ± 0,07 0,00 (0,00 - 0,30)	0,04 ± 0,06 0,00 (0,00 - 0,30)	0,303*
MPV (fL)	8,72 ± 0,87 8,75 (6,90 - 10,50)	8,75 ± 0,79 8,70 (7,00 - 10,40)	8,71 ± 1,08 8,70 (6,50 - 11,80)	8,73 ± 1,01 8,70 (6,90 - 12,20)	8,73 ± 0,93 8,70 (6,50 - 12,20)	0,970*
Açlık Glukozu (mg/dL)	92,12 ± 12,95 89,50 (70,00 - 132,00) ^a	151,78 ± 63,02 134,50 (74,00 - 391,00) ^b	203,93 ± 93,54 208,50 (3,00 - 428,00) ^{bc}	205,35 ± 64,31 197,50 (117,00 - 390,00) ^c	158,70 ± 78,33 134,00 (3,00 - 428,00)	<0,001*
Üre (mg/dL)	26,12 ± 7,38 25,00 (15,00 - 49,00) ^a	26,64 ± 7,88 26,00 (14,00 - 43,00) ^{ac}	42,65 ± 34,01 30,50 (15,00 - 210,00) ^{bc}	49,23 ± 31,97 40,00 (17,00 - 183,00) ^b	35,07 ± 24,63 28,00 (14,00 - 210,00)	<0,001*
Kreatinin (mg/dL)	0,64 ± 0,16 0,61 (0,33 - 1,12) ^{bc}	0,61 ± 0,11 0,61 (0,42 - 0,88) ^b	0,95 ± 0,65 0,74 (0,40 - 3,96) ^{ac}	1,01 ± 0,43 0,95 (0,30 - 2,62) ^a	0,78 ± 0,41 0,67 (0,30 - 3,96)	<0,001*
Albümin (g/L)	42,28 ± 2,67 42,10 (37,30 - 51,30) ^a	41,64 ± 2,83 41,65 (35,10 - 48,70) ^a	36,98 ± 7,02 38,30 (3,90 - 43,80) ^b	33,04 ± 6,92 32,20 (20,40 - 46,80) ^b	38,83 ± 6,27 40,45 (3,90 - 51,30)	<0,001*
Total Protein (g/L)	71,09 ± 4,13 70,00 (65,00 - 81,00) ^b	72,16 ± 4,17 71,00 (63,00 - 82,00) ^b	68,98 ± 5,63 70,00 (55,00 - 78,00) ^{ab}	65,90 ± 6,57 64,50 (51,00 - 79,00) ^a	69,68 ± 5,64 70,00 (51,00 - 82,00)	<0,001*
CRP (mg/L)	2,86 ± 1,63 2,50 (1,00 - 9,20) ^c	4,69 ± 5,48 3,00 (1,00 - 36,40) ^{bc}	8,64 ± 16,54 3,59 (1,00 - 100,00) ^b	67,84 ± 65,81 38,00 (1,86 - 231,00) ^a	19,57 ± 41,67 3,50 (1,00 - 231,00)	<0,001*
NA (sodyum) (mmol/L)	139,24 ± 2,25 139,00 (132,00 - 144,00) ^b	139,46 ± 1,95 139,50 (135,00 - 144,00) ^b	138,38 ± 3,26 139,00 (129,00 - 146,00) ^b	135,33 ± 3,85 136,00 (126,00 - 141,00) ^a	138,24 ± 3,25 139,00 (126,00 - 146,00)	<0,001*
B12 (pg/mL)	224,26 ± 155,66 183,00 (83,00 - 828,00)	208,23 ± 111,48 177,00 (87,00 - 664,00)	344,14 ± 435,32 201,00 (3,90 - 1500,00)	449,72 ± 457,11 276,00 (5,42 - 1500,00)	299,82 ± 329,47 193,00 (3,90 - 1500,00)	0,051*
K (potasyum) (mmol/L)	4,39 ± 0,28 ^a 4,36 (3,63 - 4,87)	4,58 ± 0,37 ^b 4,55 (3,67 - 5,51)	4,69 ± 0,51 ^b 4,71 (3,62 - 6,30)	4,74 ± 0,43 ^b 4,77 (3,50 - 5,45)	4,59 ± 0,42 4,59 (3,50 - 6,30)	<0,001* *
Trigliserid (mg/dL)	114,06 ± 73,11 94,50 (31,00 - 353,00) ^a	176,86 ± 117,68 141,50 (48,00 - 633,00) ^b	199,28 ± 153,91 153,00 (46,00 - 927,00) ^b	154,65 ± 62,04 147,00 (64,00 - 350,00) ^b	159,97 ± 111,03 130,00 (31,00 - 927,00)	<0,001*
HDL (mg/dL)	52,06 ± 13,45 47,50 (33,00 - 91,00) ^a	50,82 ± 13,50 48,00 (32,00 - 93,00) ^a	44,83 ± 12,08 43,00 (14,00 - 82,00) ^a	33,58 ± 11,57 33,00 (12,00 - 57,00) ^b	45,90 ± 14,56 44,00 (12,00 - 93,00)	<0,001*
LDL (mg/dL)	123,85 ± 30,79 119,50 (68,00 - 213,00)	134,02 ± 34,83 127,00 (75,00 - 260,00)	124,60 ± 36,34 117,00 (63,00 - 192,00)	98,58 ± 33,34 96,50 (43,00 - 210,00)	121,20 ± 35,92 118,00 (43,00 - 260,00)	<0,001*
ALT (U/L)	24,73 ± 25,76 19,00 (8,00 - 181,00)	23,72 ± 12,15 20,50 (5,00 - 57,00)	22,65 ± 15,22 18,00 (5,00 - 81,00)	19,80 ± 12,81 15,50 (4,00 - 55,00)	22,88 ± 17,59 18,00 (4,00 - 181,00)	0,224*
AST (U/L)	23,29 ± 11,16 21,00 (12,00 - 75,00)	21,16 ± 7,36 20,00 (11,00 - 52,00)	20,85 ± 9,53 20,00 (11,00 - 65,00)	20,10 ± 7,29 18,00 (8,00 - 43,00)	21,44 ± 9,03 20,00 (8,00 - 75,00)	0,249*
GFR (ml/dk/1.73m ²)	120,14 ± 14,37 121,00 (63,00 - 145,00) ^c	107,84 ± 12,36 107,00 (83,00 - 141,00) ^b	84,95 ± 32,63 99,50 (23,00 - 136,00) ^a	74,63 ± 28,17 68,50 (18,00 - 142,00) ^a	98,79 ± 28,75 106,00 (18,00 - 145,00)	<0,001*
Sedimentasyon (mm/h)	7,69 ± 6,69 5,00 (1,00 - 32,00) ^a	9,52 ± 11,72 5,00 (2,00 - 68,00) ^a	18,08 ± 17,50 13,00 (4,00 - 80,00) ^b	48,84 ± 29,47 48,00 (4,00 - 100,00) ^c	20,09 ± 24,00 10,00 (1,00 - 100,00)	<0,001*

*Kruskal Wallis testi, **Tek yönlü varyans analizi, a-c: Aynı harfe sahip gruplar arasında bir fark yoktur, gösterim: ortalama ± s. sapma, ortanca (minimum – maksimum)

Gruplara göre klinik parametrelerin Tablo 7'de gösterilen karşılaştırılması değerlendirildi.

Hastaların kan basıncı, nabız, BMI ve diyabet süreleri değerlendirildiğinde; gruplara göre Sistolik KB ortanca değerleri farklılık göstermektedir ($p<0,001$). Kontrol grubunun ortancası 125,00 mmHg, 1. Gruptaki hastaların ortancası 130,00 mmHg, 2. Gruptaki hastaların ortancası 137,00 mmHg ve 3. Gruptaki hastaların ortancası 142,00 mmHg olarak elde edilmiştir. Burada, 3. Grubun sistolik kan basıncı ortancası 1. Grup ve kontrol grubunun ortancalarından, 2. Grubun ortancası kontrol grubunun ortancasından, 1. Grubun ortancası ise kontrol grubunun ortancasından istatistiksel olarak yüksek elde edilmiştir. Gruplara göre Diyastolik KB ortalama değerleri farklılık göstermemektedir ($p=0,193$). Gruplara göre nabız ortanca değerleri farklılık göstermektedir ($p<0,001$). Kontrol grubunun ortancası 80,00 pulse/dk, 1. Gruptaki hastaların ortancası 78,50 pulse/dk, 2. Gruptaki hastaların ortancası 77,00 pulse/dk ve 3. Gruptaki hastaların ortancası 82,00 pulse/dk olarak elde edilmiştir. Buradaki farklılık 3. Grup ile 2. Grup ve 1. Grup grupları arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır. Gruplara göre BMI ortanca değerleri farklılık göstermektedir ($p<0,001$). Kontrol grubunun ortancası 24,93 kg/m², 1. Gruptaki hastaların ortancası 29,39 kg/m², 2. Gruptaki hastaların ortancası 30,74 kg/m² ve 3. Gruptaki hastaların ortancası 32,35 kg/m² olarak elde edilmiştir. Buradaki farklılık kontrol grubu ile diğer gruplar arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır. Gruplara göre “Diyabet Süresi” ortanca değerleri farklılık göstermektedir ($p<0,001$). 1. Grup hastalarının ortancası 4,00 yıl, 2. Grup hastalarının ortancası 10,00 yıl ve 3. Grup hastalarının ortancası 13,00 yıl olarak elde edilmiştir. 3. Grup ve 2. Grubun diyabet süresi ortancaları 1. grubun ortancasından istatistiksel olarak yüksek elde edilmiştir.

Hastaların PTX-3 seviyeleri kıyaslandığında; gruplara göre PTX-3 ortanca değerleri farklılık göstermektedir ($p<0,001$). Kontrol grubunun ortancası 0,67 ng/mL, 1. Grup hastalarının ortancası 0,98 ng/mL, 2. Grup hastaların ortancası 0,99 ng/mL ve 3. Grup hastaların ortancası 1,70 ng/mL olarak elde edilmiştir. Buradaki farklılık kontrol grubu ile diğer gruplar arasında ve 1. Grup ile 3. Grup arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır. Makrovasküler komplikasyonlu olan 3. Grubun PTX-3 ortancası komplikasyon olmayan 1. Grup ve kontrol gruplarının ortancalarından; ayrıca mikrovasküler komplikasyonlu 2. grup ve komplikasyon olmayan 1. Grup gruplarının ortancaları kontrol grubunun ortancasından istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur.

Hastaların HBA1C sonuçları incelendiğinde, gruplara göre HBA1C ortanca değerleri farklılık göstermektedir ($p<0,001$). Kontrol grubunun ortancası 4,80, 1. Grup hastaların ortancası 6,90, 2. Grup hastaların ortancası 9,40 ve 3. Grup hastaların ortancası 9,50 olarak elde edilmiştir. Bu farklılık kontrol grubu ile 2. Grup ve 3. Grup, 1. Grup ile 2. Grup ve 3. Grup grupları arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır. 3. Grup ve 2. Grubun HBA1C ortancaları 1. Grup ve kontrol gruplarının ortancalarından istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur.

Hastaların tam kan sayımı parametreleri değerlendirildiğinde, gruplara göre WBC (White Blood Cell) ortanca değerleri farklılık göstermektedir ($p<0,001$). Kontrol grubunun ortancası 6,90, 1. Grup hastalarının ortancası 7,40, 2. Grup hastaların ortancası 8,95 ve 3. Grup hastaların ortancası 8,85 olarak elde edilmiştir. Buradaki farklılık kontrol grubu ile 3. Grup ve 2. Grup grupları arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır. Gruplara göre RBC (Red Blood Cell) ortanca değerleri farklılık göstermektedir ($p<0,001$). Kontrol grubunun ortancası 4,69, 1. Grup hastalarının ortancası 4,75, 2. Grup hastalarının ortancası 4,65 ve 3. Grup hastaların ortancası 3,96 olarak elde edilmiştir. Bu farklılık 3. Grup ile diğer gruplar arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır. Gruplara göre Hemoglobin ortanca değerleri farklılık göstermektedir ($p<0,001$). Kontrol grubunun ortancası 13,30, 1. Grup hastalarının ortancası 13,35, 2. Grup hastalarının ortancası 12,80 ve 3. Grup hastalarının ortancası 11,25 olarak elde edilmiştir. Bu farklılık 3. Grup ile diğer gruplar arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır. 3. Grubun hemoglobin ortancası istatistiksel olarak diğer grupların ortancalarından düşük elde edilmiştir. Gruplara göre Hematokrit ortanca değerleri farklılık göstermektedir ($p<0,001$). Kontrol grubunun ortancası 39,30, 1. Grup hastalarının ortancası 39,00, 2. Grup hastalarının ortancası 38,60 ve 3. Grup hastalarının ortancası 32,75 olarak elde edilmiştir. Bu farklılık 3. Grup ile diğer gruplar arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır. Gruplara göre MCV ortanca değerleri farklılık göstermemektedir ($p=0,562$). Gruplara göre MCH ortanca değerleri farklılık göstermemektedir ($p=0,529$). Gruplara göre MCHC ortalama değerleri farklılık göstermemektedir ($p=0,48$). Gruplara göre RDW ortanca değerleri farklılık göstermektedir ($p=0,028$). Kontrol grubunun ortancası 13,75, 1. Grup hastalarının ortancası 14,05, 2. Grup hastalarının ortancası 14,20 ve 3. Grup hastalarının ortancası 14,45 olarak elde edilmiştir. Bu farklılık kontrol grubu ile 3.

Grup arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır. Gruplara göre Platelet ortanca değerleri farklılık göstermektedir ($p=0,033$). Kontrol grubunun ortancası 268,00, 1. Grup hastalarının ortancası 264,00, 2. Grup hastalarının ortancası 276,00 ve 3. Grup hastalarının ortancası 328,50 olarak elde edilmiştir. Bu farklılık kontrol grubu ile 3. Grup arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır. Gruplara göre Nötrofil ortanca değerleri farklılık göstermektedir ($p<0,001$). Kontrol grubunun ortancası 4,10, 1. Grup hastalarının ortancası 4,30, 2. Grup hastalarının ortancası 5,10 ve 3. Grup hastalarının ortancası 6,20 olarak elde edilmiştir. Bu farklılık kontrol grubu ile 2. Grup ve 3. Grup, 1. Grup ile 2. Grup ve 3. Grup grupları arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır. Gruplara göre Lenfosit ortanca değerleri farklılık göstermektedir ($p<0,001$). Kontrol grubunun ortancası 1,95, 1. Grup hastalarının ortancası 2,15, 2. Grup hastalarının ortancası 1,95 ve 3. Grup hastalarının ortancası 1,40 olarak elde edilmiştir. Bu farklılık 3. Grup ile diğer gruplar arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır. Gruplara göre Monosit ortanca değerleri farklılık göstermektedir ($p=0,002$). Kontrol grubunun ortancası 0,50, 1. Grup hastalarının ortancası 0,50, 2. Grup hastalarının ortancası 0,60 ve 3. Grup hastalarının ortancası 0,70 olarak elde edilmiştir. Bu farklılık 3. Grup ile kontrol ve 1. Grup grupları arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır. Gruplara göre Eozinofil ortanca değerleri farklılık göstermemektedir ($p=0,234$). Gruplara göre Bazofil ortanca değerleri farklılık göstermemektedir ($p=0,303$). Gruplara göre MPV ortanca değerleri farklılık göstermemektedir ($p=0,97$).

Hastaların biyokimyasal parametreleri değerlendirildiğinde, gruplara göre Açlık Plazma Glukozu ortanca değerleri farklılık göstermektedir ($p<0,001$). Kontrol grubunun ortancası 89,50 mg/dL, 1. Grup hastalarının ortancası 134,50 mg/dL, 2. Grup hastalarının ortancası 208,50 mg/dL ve 3. Grup hastalarının ortancası 197,50 mg/dL olarak elde edilmiştir. Buradaki farklılık kontrol grubu ile diğer gruplar arasında ve 1. Grup ile 3. Grup arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır. 3. Grubun ortancası 1. Grup ve kontrol gruplarının ortancalarından; 2. Grup ve 1. Grup gruplarının ortancası kontrol grubunun ortancasından istatistiksel olarak yüksek elde edilmiştir. Gruplara göre Üre ortanca değerleri farklılık göstermektedir ($p<0,001$). Kontrol grubunun ortancası 25,00 mg/dL, 1. Grup hastalarının ortancası 26,00 mg/dL, 2. Grup hastalarının ortancası 30,50 mg/dL ve 3. Grup hastalarının ortancası

40,00 mg/dL olarak elde edilmiştir. Buradaki farklılık kontrol grubu ile 2. Grup ve 3. Grup grupları arasında ve 3. Grup ile 1. Grup grupları arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır. Gruplara göre Kreatinin ortanca değerleri farklılık göstermektedir ($p<0,001$). Kontrol grubunun ortancası 0,61 mg/dL, 1. Grup hastalarının ortancası 0,61 mg/dL, 2. Grup hastalarının ortancası 0,74 mg/dL ve 3. Grup hastalarının ortancası 0,95 mg/dL olarak elde edilmiştir. Bu farklılık 3. Grup ile kontrol ve 1. Grup grupları arasındaki ve kompl olmayan ile mikro grupları arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır. Gruplara göre Albümin ortanca değerleri farklılık göstermektedir ($p<0,001$). Kontrol grubunun ortancası 42,10 g/L, 1. Grup hastalarının ortancası 41,65 g/L, 2. Grup hastalarının ortancası 38,30 g/L ve 3. Grup hastalarının ortancası 32,20 g/L olarak elde edilmiştir. Bu farklılık kontrol grubu ile 2. Grup ve 3. Grup, 1. Grup ile 2. Grup ve 3. Grup grupları arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır. Gruplara göre Total Protein ortanca değerleri farklılık göstermektedir ($p<0,001$). Kontrol grubunun ortancası 70,00 g/L, 1. Grup hastalarının ortancası 71,00 g/L, 2. Grup hastaların ortancası 70,00 g/L ve 3. Grup hastaların ortancası 64,50 g/L olarak elde edilmiştir. Bu farklılık 3. Grup ile kontrol ve 1. Grup grupları arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır. Gruplara göre CRP ortanca değerleri farklılık göstermektedir ($p<0,001$). Kontrol grubunun ortancası 2,50 mg/L, 1. Gruptaki hastaların ortancası 3,00 mg/L, 2. Gruptaki hastaların ortancası 3,59 mg/L ve 3. Gruptaki hastaların ortancası 38,00 mg/L olarak elde edilmiştir. Bu farklılık 3. Grup ile diğer gruplar arasındaki, kontrol ile 2. Grup grupları arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır. 3. Grubun ortancası diğer grupların ortancalarından, 2. Grubun ortancası kontrol grubunun ortancasından istatistiksel olarak yüksek elde edilmiştir. Gruplara göre Sodyum ortanca değerleri farklılık göstermektedir ($p<0,001$). Kontrol grubunun ortancası 139,00 mmol/L, 1. Grup hastalarının ortancası 139,50 mmol/L, 2. Grup hastalarının ortancası 139,00 mmol/L ve 3. Grup hastaların ortancası 136,00 mmol/L olarak elde edilmiştir. Bu farklılık 3. Grup ile diğer gruplar arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır. Gruplara göre B12 vitamini ortanca değerleri farklılık göstermemektedir ($p=0,051$). Gruplara göre Potasyum ortalama değerleri farklılık göstermektedir ($p<0,001$). Kontrol grubunun ortalaması 4,39 mmol/L, 1. Gruptaki hastaların ortalaması 4,58 mmol/L, 2. Gruptaki hastaların ortalaması 4,69 mmol/L ve 3. Gruptaki hastaların ortalaması 4,74 mmol/L olarak

elde edilmiştir. Bu farklılık kontrol grubu ile diğer gruplar arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır. Gruplara göre Trigliserid ortanca değerleri farklılık göstermektedir ($p<0,001$). Kontrol grubunun ortancası 94,50 mg/dL, 1. Grup hastaların ortancası 141,50 mg/dL, 2. Gruptaki hastaların ortancası 153,00 mg/dL ve 3. Gruptaki hastaların ortancası 147,00 mg/dL olarak elde edilmiştir. Bu farklılık kontrol grubu ile diğer gruplar arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır. Gruplara göre HDL ortanca değerleri farklılık göstermektedir ($p<0,001$). Kontrol grubunun ortancası 47,50 mg/dL, 1. Gruptaki hastaların ortancası 48,00 mg/dL, 2. Gruptaki hastaların ortancası 43,00 mg/dL ve 3. Gruptaki hastaların ortancası 33,00 mg/dL olarak elde edilmiştir. Bu farklılık 3. Grup ile diğer gruplar arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır. Gruplara göre LDL ortanca değerleri farklılık göstermektedir ($p<0,001$). Kontrol grubunun ortancası 119,50 mg/dL, 1. Grup hastalarının ortancası 127,00 mg/dL, 2. Grup hastalarının ortancası 117,00 mg/dL ve 3. Grup hastalarının ortancası 96,50 mg/dL olarak elde edilmiştir. Bu farklılık 3. hasta grubu ile diğer gruplar arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır. Gruplara göre ALT ortanca değerleri farklılık göstermemektedir ($p=0,224$). Gruplara göre AST ortanca değerleri farklılık göstermemektedir ($p=0,249$). Gruplara göre GFR ortanca değerleri farklılık göstermektedir ($p<0,001$). Kontrol grubunun ortancası 121,00, 1. Grup hastalarının ortancası 107,00, 2. Grup hastalarının ortancası 99,50 ve 3. Grup hastalarının ortancası 68,50 olarak elde edilmiştir. Bu farklılık 3. Grup ile 2. Grup grupları dışındaki diğer gruplar arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır. 3. Grup ve 2. Grup gruplarının ortancaları diğer grupların ortancalarından; 1. Grubun ortancası kontrol grubunun ortancasından istatistiksel olarak düşük elde edilmiştir. Gruplara göre Sedimentasyon ortanca değerleri farklılık göstermektedir ($p<0,001$). Kontrol grubunun ortancası 5,00 mm/h, 1. Grup hastalarının ortancası 5,00 mm/h, 2. Grup hastalarının ortancası 13,00 mm/h ve 3. Grup hastalarının ortancası 48,00 mm/h olarak elde edilmiştir. Bu farklılık kontrol ile 1. Grup grupları dışındaki diğer gruplar arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır. 3. Grubun ortancası diğer grupların ortancalarından; 2. Grubun ortancası kontrol grubu ve 1. Grup ortancalarından istatistiksel olarak yüksek elde edilmiştir.

Daha önce de açıklandığı gibi, çalışma 4 gruptan oluşmaktadır. Kontrol grubu olarak 50 hasta; henüz kronik komplikasyonu olmayan diyabetik hasta grubu olan ve

1. Grup olarak ele alınan 50 hasta; mikrovasküler kronik komplikasyonu olan diyabetik hasta grubu olan ve 2. Grup olarak ele alınan 40 hasta; makrovasküler kronik komplikasyonu olan diyabetik hasta grubu olan ve 3. Grup olarak ele alınan 40 hasta ile yapılmış olan bu çalışmada; yukarıda bu ana gruplardaki klinik parametreler ve demografik özelliklerin karşılaştırıldığı tablolar sunuldu. Tablo 8’de ise kronik komplikasyonu olan gruplar olan 2. Grup ve 3. Grup hastalarda mevcut olan kronik komplikasyon olan hastalıkların karşılaştırılması mevcuttur.

Tablo 8. Gruplara göre hastalıkların karşılaştırılması

	2. Grup	3. Grup	Toplam	p
Retinopati				
Yok	13 (32,5)	21 (52,5)	34 (42,5)	0,070*
Var	27 (67,5)	19 (47,5)	46 (57,5)	
Nefropati				
Yok	16 (40)	17 (42,5)	33 (41,3)	0,820*
Var	24 (60)	23 (57,5)	47 (58,8)	
Nöropati				
Yok	22 (55)	5 (12,5)	27 (33,8)	<0,001*
Var	18 (45)	35 (87,5)	53 (66,3)	
Koroner Arter Hastalığı				
Yok	40 (100)	19 (47,5)	59 (73,8)	<0,001*
Var	0 (0)	21 (52,5)	21 (26,3)	
Periferik Arter Hastalığı				
Yok	40 (100)	10 (25)	50 (62,5)	<0,001*
Var	0 (0)	30 (75)	30 (37,5)	
Serebrovasküler Hastalık				
Yok	40 (100)	37 (92,5)	77 (96,3)	0,241**
Var	0 (0)	3 (7,5)	3 (3,8)	

*Ki-kare testi, **Fisher’s Exact testi, frekans (yüzde)

2. Grup ve 3. Grup olarak mikrovasküler kronik komplikasyonlu ve makrovasküler kronik komplikasyonlu gruplardaki komplikasyon tipi olan hastalıkların karşılaştırılmasının sunulduğu Tablo 8 değerlendirildi. Gruplara göre “Nöropati” varlığının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). 2. Grup hastalarının %45’inde, 3. Grup hastalarının %87,5’inde “Nöropati” vardır. Gruplara göre koroner arter hastalığının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). 3. Grup hastalarının %52,5’inde koroner arter hastalığı varken 2. Grup hastalarda hiç yoktur. Gruplara göre periferik arter hastalığının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$). 3. Grubun %75’inde periferik arter hastalığı

varken 2. Grupta hiç yoktur. Gruplara göre diğer değişkenlerin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,050$).

PTX-3 ile diğer parametreler arasındaki ilişki için korelasyon analizi yapıldı. Bu analize ait veriler Tablo 9’da sunulmaktadır.

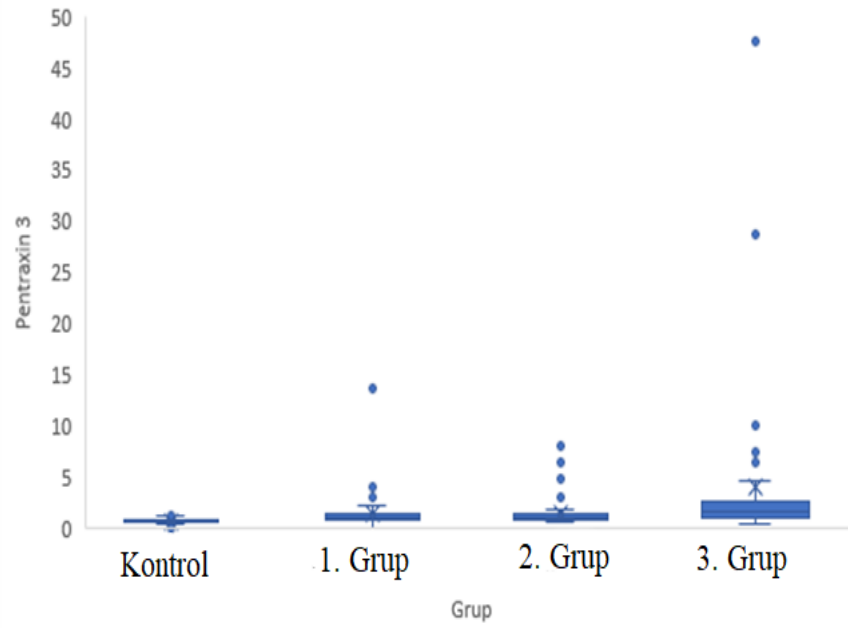
Tablo 9. Pentraxin-3 ile parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesi

	Pentraxin 3	
	r	p
HBA1C (%)	0,191	0,032
WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	0,232	0,002
CRP (mg/L)	0,538	<0,001
SEDİMENTASYON (mm/h)	0,449	<0,001
GLUKOZ (mg/dL)	0,486	<0,001
HDL (mg/dL)	-0,275	<0,001
LDL (mg/dL)	-0,152	0,046

r: Spearman’s rho korelasyon katsayısı

Tablo 9’da verileri sunulmuş olan korelasyon analizi değerlendirildiğinde; HBA1C ile Pentraxin-3 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü çok zayıf bir ilişki saptandı ($r=0,191$; $p=0,032$). WBC ile Pentraxin-3 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki olduğu saptandı ($r=0,232$; $p=0,002$). Ayrıca; CRP ile Pentraxin 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır ($r=0,538$; $p<0,001$). Sedimentasyon ile Pentraxin-3 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır ($r=0,449$; $p<0,001$). Açlık Plazma Glukozu ile Pentraxin-3 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır ($r=0,486$; $p<0,001$). HDL ile Pentraxin-3 arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki vardır ($r=-0,275$; $p<0,001$). LDL ile Pentraxin-3 arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü çok zayıf bir ilişki vardır ($r=-0,152$; $p=0,046$).

Ayrıca Pentraxin-3’ün gruplardaki değerlerine ait kutu grafiği yapıp Şekil 6’da sunulmuştur.



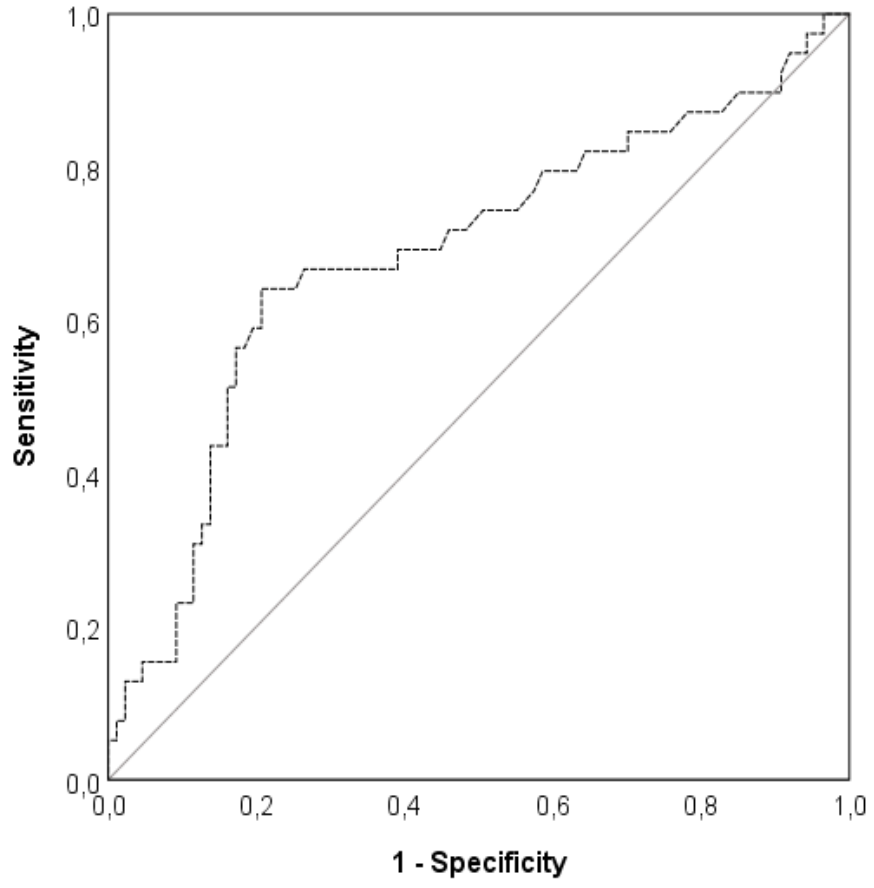
Şekil 6. Pentraxin 3 değerlerine ait kutu grafiği

PTX-3'ün, makrovasküler komplikasyonların belirtici olabileceği düşüncesini değerlendirmek amacıyla PTX-3'ün makrovasküler komplikasyonlu 3. Grup için ROC analizi yapıldı. Bu analiz dahilinde, makrovasküler komplikasyon için PTX-3'e ait kesme değeri 1,309 olarak hesaplandığında eğri altında kalan alan 0,686 olarak ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$). Kesme değerine ait duyarlılık %66,67 ve özgüllük %73,56 olarak elde edildi. Bu analize ait veriler Tablo 10'da ve Şekil 7'de sunulmuştur.

Tablo 10. Makrovasküler komplikasyon için pentraxin 3'e ait ROC analizi sonuçları

	Cut off	AUC (%95 CI)	p	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
PTX-3	1,309	0,686 (0,578 - 0,793)	0,001	66,67%	73,56%	53,06%	83,12%

PPV: Pozitif prediktif değer, NPV: Negatif prediktif değer



Şekil 7. Makrovasküler komplikasyon için PTX-3'e ait ROC eğrisi

5. TARTIŞMA

Diabetes Mellitus; kısmi veya mutlak insülin eksikliği ya da insülin fonksiyon göstermesinde bozukluk olması sebebi ile oluşan, devamlı takip ve kan şekeri regülasyonu sağlamaya çaba harcamayı gerektiren, kronik metabolik bir hastalıktır (1). Diyabet ve diyabete bağlı yaşam kalitesinin azalması, komplikasyonlar, organ kayıpları ve ölümler; erken tanısının mümkün olması, öngörülebilir ve önlenebilir olması sebebi ile tüm hekimlerin azami önem göstermesi ve dikkatle takip ve tedavi uygulaması gereken bir metabolik, patolojik süreçtir. Bu hastalık, tüm dünyada erişkinlerin ölüm sebeplerinin sıklık sıralamasında ilk 10 sebebin içinde bulunmaktadır ve 2017 senesi içinde yaklaşık 4 milyon sayıda ölümden sorumlu olarak değerlendirilmektedir (2). Her yıl kronik komplikasyonları vasıtasıyla yüksek oranda morbidite, iş gücü kaybı, organ kaybı ve yaşam kalitesinde ciddi oranda düşme ve sonunda da mortaliteden sorumlu bu kronik metabolik sürecin iyi yönetilebilmesi için hastaların komplikasyonlar açısından dikkatle tetkik edilmesi ve önlemler alınması kritik bir yaklaşımdır. Bu komplikasyonların patogenezinin bakıldığında hipergliseminin, nöral ve vasküler yapılara hasar vererek bu komplikasyonlara sebebiyet verdiği aşikardır. Bu hasarı ise; poliol, heksozamin, protein kinaz C, glikasyon son ürünleri yolakları gibi yolaklarla verir ve vasküler hasarlanma ön plandadır (12). PTX-3 ise, CRP ailesine dahil olan ve inflamatuvar parametre olarak değerlendirilen, bilhassa da vasküler inflamasyon süreçleriyle ilişkisi bulunan ve hakkında hala çalışmaların devam ettiği bir belirteçtir (7). Biz de çalışmamızda, kronik komplikasyonlarının inflamatuvar süreçlerle yürüdüğü ve özellikle de vasküler hasarlanmaların ön planda olduğu diyabet sürecinde; bu kronik komplikasyonların PTX-3 ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Bu amaçla yapılan çalışmamıza dahil ettiğimiz 180 hastanın 111'i kadın 69'u erkekti, gruplar arasında cinsiyet dağılımları arasında anlamlı bir fark mevcut değildi. Hastanemize başvuran hasta popülasyonunda diyabeti olup komplikasyonu olmayan grup ve hiçbir ek hastalığı olmayan kontrol grubunun yaş ortalamaları bu karakterde olduğu için kontrol grubunun ortalanca yaş değeri 35, 1. Grubun 55, 2. Grubun 62 ve 3. Grubun da 61'di ve bu sayede 2. Grupla 3. Grup arasında anlamlı yaş farkı olmaksızın komplikasyonlu gruplar arasında kıyaslama yapılması sağlandı.

Sigara kullanımı kontrol grubunun %52'sinde, 1.Grubun %18'inde, 2. Grubun %47,5'inde ve 3. Grubun %37,5'inde mevcuttu, yani yalnızca 1. Grupla kontrol ve 2. Grup arasında farklılık mevcuttu. Gruplara göre diyabet süresi farklılık göstermekteydi, 1. Grupta diyabet süresinin ortancası 4 yıl, 2. Grupta 10 ve 3. Grupta da 13'tü. Gruplara göre HBA1C ise, kontrol grubu ile 2. ve 3. Grup arasında ve 1. Grup ile 2. ve 3. Grup arasında anlamlı olarak farklı saptandı. İnflamatuar bir parametre olan CRP ise 3. Grupla diğer gruplar arasında ve kontrol grubu ile 2. Grup arasında anlamlı farklılık göstermekteydi. Nitekim inflamatuvar bir marker olan CRP ile ilgili bu veri, diyabetin kronik komplikasyonlarının patogenezinde inflamasyonun yerine bir atıf niteliğindeydi. Çalışmamızda ana hedef olan PTX-3 değerlendirmesinde ise, PTX-3 seviyelerinin ise gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği saptandı. Buna göre, PTX-3 ortanca değerleri, kontrol grubunda 0,67, 1. Grupta 0,98, 2. Grupta 0,99 ve 3. Grupta 1,70 olarak bulundu. Burada bilhassa kontrol grubu ile 1, 2 ve 3. Gruplar arasında ve 1. Grupla 3. Grup arasında anlamlı farklılık saptandı. Ayrıca daha derine inilip korelasyon analizleri yapıldığında ise, PTX-3 ile kötü glisemik gidişatı temsilen HBA1C arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki varlığı gösterildi. Ayrıca açlık plazma glukozu ile de orta şiddette bir pozitif korelasyon bulundu. Buna ilaveten, köken olarak aynı ailede bulunduğu inflamatuvar belirteç CRP ile PTX-3 arasında korelasyon varlığı analiz edildiğinde de, istatistiksel olarak anlamlı orta şiddette pozitif yönde korelasyon saptandı.

Diyabetes Mellitus; patogenezinde temel olarak insülin etkisine direnç, insülin sekresyonunda azalma, insülin salınımı ile direkt ilişkili olan inkretin salınımında yetersizlik gibi sebepleri barındırır(6). Derinlemesine bakıldığında ise diyabet sürecine zemin hazırlayan patofizyolojik mekanizmaları tek bir algoritma çerçevesinde özetlemek için ise, Latince "*ominous octet*", Türkçe'de ise "uğursuz sekizli" olarak bilinen sekiz sebepten bahsedilir (20) (21). Bu sekiz sebep; azalmış insülin sekresyonu, azalmış inkretin etkisi, artmış lipoliz, paradoksik olarak böbrekten artmış glukoz reabsorbsiyonu, kas dokuda glukoz alımında azalma, nörotransmitter disfonksiyonu, artmış karaciğer glukoz üretimi, glukagon artışı olarak ele alınmaktadır (22). Bunların içinde primer ana mekanizma kas dokusu ve karaciğerde insülin direnci ve β hücre yetmezliğidir (21).

Diyabetes Mellitus tanısını koymak için gerekli kriterler TEMD kılavuzlarında aşikâr biçimde belirtilmiş olup, açlık plazma glukozunun 126 mg/dL veya daha yüksek olması, 75 gr OGTT ile 2.saat plazma glukozunun 200 mg/dL veya daha yüksek olması, hemoglobin A1C düzeyinin %6,5 veya daha yüksek olması, veya hiperglisemi semptomları olan bir hastada randomize ölçülen kan şekerinin 200 mg/dL veya daha yüksek olması ile tanı konulabilir (8). Diyabet tanısı konulup takip ve tedavi sürecine girildiğinde ise, güncel kılavuz önerilerine istinaden, hedeflenen HBA1C gebe olmayan ve daha esnek kontrol gerektirmeyen hastalarda %7 ve hedeflenen açlık plazma glukozu da yine gebe olmayan ve daha esnek kontrol gerektirmeyen hastalarda 80-130 mg/dl olarak belirlenmektedir(6). HBA1C, glisemik kontrolün ve komplikasyonları öngörebilmenin indirekt bir belirteci olarak değerlendirilebilir ve hekimi glisemik gidişat hakkında bilgi sahibi yapabilir (58). Zhu ve arkadaşlarının yapmış olduğu güncel bir çalışmada da diyabetli hastalarda hem PTX-3'ün hem de HBA1C'nin, patoloji gelişen koroner arter sayısı ile pozitif korelasyon gösterdiği ortaya konmuş olup, hem HBA1C hem de PTX-3 yüksekliğinin koroner arter hastalığı için risk oluşturabileceğini öne sürülmüştür (59). Takashi ve arkadaşlarının yaptığı güncel bir çalışmada da PTX-3 seviyesi, diyabet varlığı ile ve HBA1C ile pozitif yönde korele olarak bulunmuştur. Kronik hipergliseminin PTX-3 seviyesini arttırdığı öne sürülmüştür (7). Nitekim bizim çalışmamızda da HBA1C değeri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiş olup; kontrol grubu ile mikrovasküler komplikasyonlu olan 2. Grup ve makrovasküler komplikasyonlu olan 3. Grup arasında anlamlı farklılık mevcuttur. Çalışmamızda PTX-3 seviyesinde de kontrol grubu ile diğer hasta grupları arasında anlamlı olarak saptandı. Ayrıca, komplikasyonu olmayan diyabetik grup olan 1. Grup ile, 3. Grup arasında da anlamlı farklılık mevcut saptandı. Ayrıca da HBA1C ile PTX-3 arasında pozitif yönlü zayıf bir ilişki saptandı.

Yukarıda belirtilen bu patofizyolojik mekanizmalarla diyabet süreci başladıktan sonra ise, kronik hipergliseminin tetiklediği çeşitli mekanizmalarla nöral ve vasküler yapılar hasarlanır. Bu hasarı sebep olan çeşitli mekanizmalara; poliol, heksozamin, protein kinaz C, glikasyon son ürünleri yolakları gibi yolaklar örnek verilebilir. Bu hasara reaktif oksijen ürünlerinin aşırı üretimi ve lipid katabolizma bozuklukları da katkıda bulunur (12). Bu mekanizmalar sonucunda diyabetli

hastalarda mikrovasküler karakterde ve makrovasküler karakterde bazı kronik komplikasyonlar gelişir. Mikrovasküler komplikasyonlar retinopati, nefropati ve nöropati olarak 3 ana grupta incelenebilmekteyken, makrovasküler komplikasyonlar ise periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalık ve koroner arter hastalığı olarak sınıflandırılabilir.

Diyabetik retinopati, her yıl çok sayıda görme kaybının en önde gelen sebeplerinden birisi olup, damar duvarını destekleyici perisitlerin kaybına ve kapiller balonlaşmaya bağlı olarak oluşan bir mikrovasküler komplikasyondur (46). Mutlu ve arkadaşlarının, vasküler endotelyal disfonksiyon belirteci olarak değerlendirilebilecek olan PTX-3'ün seviyesi ile oküler inflamasyon süreci ve mikrovasküler hasarlanma olarak değerlendirilen diyabetik retinopati arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada; diyabetik retinopatili ve retinopatisiz diyabetik hastalarda aköz hüümördeki PTX-3 seviyesi karşılaştırıldı. Diyabetik retinopatisi olmayan diyabetik hastalarda PTX-3 düzeyinin, diyabetik retinopatili diyabetik hastalardan daha düşük ancak kontrol grubundan daha yüksek saptandığı bu çalışmada; PTX-3 seviyesi diyabetik retinopatili hastalarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu ve PTX-3'ün diyabetik retinopati patogeneğinde önemli rol oynuyor olabileceği öne sürüldü. Ayrıca bu çalışmada PTX-3 ile HBA1C seviyeleri arasında korelasyon saptanmadı (60). Yine diyabetik retinopati ile PTX-3 seviyeleri arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla yapılan başka bir çalışma ise, Chodkowski ve arkadaşları tarafından yürütülmüş olup, PTX-3'ün vasküler inflamasyon süreçlerinde üstlendiği önemli role istinaden diyabetik retinopati sürecinde de rol oyandığı düşünülmüş olup, retinopatisi olan diyabetik hastalar ile retinopatisi olmayan diyabetik hastalarda plazma PTX-3 konsantrasyonu kıyaslanmıştır. Bu çalışmada PTX-3 seviyesi ile diyabetik retinopati mevcudiyeti arasında direkt ilişki saptanmamışken, HBA1C ile PTX-3 arasında korelasyon olduğu ortaya konmuştur (61). Bizim çalışmamızda da 2. Grup hastalar mikrovasküler komplikasyonu olan 40 diyabetik hastadan oluşmaktaydı, ve bunların 27'sinde retinopati mevcuttu. Ancak Chodkowski ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde retinopatiye eşlik eden başka mikrovasküler komplikasyonlar da vardı ve nitekim bu sebeple de mikrovasküler komplikasyonlu grup olarak ele alınmıştı. Mutlu ve arkadaşlarının çalışmasında PTX-3 seviyesinin aköz hüümör sıvısından

ölçülmüş olmasına karşılık, bizim çalışmamızda ve Chodkowski ve arkadaşlarının çalışmasında plazmadan ölçülmüştü. Kontrol grubunda ortanca PTX-3 değerinin 0,67 olarak ölçülmesine karşılık, mikrovasküler komplikasyonlu grupta 0,99 olarak ölçülmüştü. Ancak PTX-3 seviyelerinin kontrol grubuyla diğer hasta grupları arasında anlamlı olarak farklı saptanmasının yanı sıra; 1. Grup ile 3. Grup arasında da anlamlı olarak farklı saptanıp; 1. ve 2. Grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştı. Ayrıca bu çalışmanın aksine bizim çalışmamıza göre, PTX-3 ile HBA1C arasında pozitif yönde zayıf bir korelasyon mevcuttu.

Diyabetik nöropati de başka diyabetin bir mikrovasküler kronik komplikasyonu olup, kronik hiperglisemi sonucu olarak aktive olan poliol yolağının endonöral dokulara kan akımını bozarak NADPH tüketimi ile oksidatif hasara sebep olması ve intranöral sorbitol birikimi sonucu gelişen nöral hücre nekrozu ile oluşan bir komplikasyondur (12). Bilhassa alt ekstremiteleri tutma eğilimindeki bu periferik nöropati durumu; distal, simetrik, duyuşal polinöropati olarak ortaya çıkar ve iskemi ile birleşince de diyabetli hastalarda oluşan en önemli komplikasyonlardan birisi olup, ayak ülseri ve amputasyon riskini ciddi derecede artırır (6, 12). Salcini ve arkadaşları, diyabetik nöropatinin inflamatuvar yollarla kuvvetli ilişkisi olduğu fikrinden ve PTX-3'ün de inflamasyon mekanizmalarında rol oynadığı bilgisinden yola çıkarak, PTX-3'ün diyabetik nöropatideki rolünü araştırmak için bir çalışma kurgulamıştır. Bu çalışmada nöropatik ağrısı olan diyabetik hastaları LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs) ağrı skalası rehberliğinde doku hasarına bağlı nosiseptif ağrısı olanlar ve nöronal hasara bağlı nöropatik ağrısı olanlar olarak 2 gruba ayırmışlardır ve bu 2 grubu hem birbirleriyle hem de sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslamışlardır. Bu kıyaslama sonucunda, PTX-3 seviyesi kontrol grubuna oranla diyabetik grupta daha yüksek saptanmıştır ve ayrıca nosiseptif ağrısı olan grupta da nöropatik ağrısı olan gruba göre daha yüksek saptanmıştır. Bu sonuçlara istinaden de PTX-3 seviyesinin, nosiseptif ağrıyı nöropatik ağrıdan ayırmaya yönelik bir belirteç olarak kullanımının mümkün olduğunu öne sürmüşlerdir (62). Bizim çalışmamızda da diyabetik nöropati, mikrovasküler komplikasyonlu diyabetik grubumuz olan 2. Grup hastalarımızın 18'inde mevcuttu ve makrovasküler komplikasyonlu grup olan 3. Grup hastalarımızın da 35'inde mevcuttu. Salcini ve arkadaşlarının çalışmasına paralel şekilde PTX-3 seviyesi

diyabetik grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştı ancak mikrovasküler komplikasyon grubu olan 2. Grup ile kronik komplikasyon olmayan diyabetik grup olan 1. Grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştı. Ayrıca 3. Grup ile 1. Grup arasındaki PTX-3 anlamlı olarak farklı saptanmıştı. 3. Grup yani makrovasküler kronik komplikasyonlu 40 hastamızın 35'inde diyabetik nöropati mevcuttu.

Diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından diyabetik nefropati ise diyabetli hastalarda ciddi morbidite ve mortalite sebebi olup, kritik önemine ithafen günümüzde “Diyabetik Böbrek Hastalığı” olarak anılmaktadır (6). Son dönem böbrek yetmezliğinin önde gelen nedenlerinden birisi diyabettir (47). Diyabetik böbrek hastalığı; idrarda patolojik miktarda albümin atılımı, glomerüllerde diyabetik lezyonlar, ve GFR(glomerül filtrasyon hızı)’de azalma ile karakterize bir klinik antitedir (47). Diyabetik hastalarda AGE’nin tetiklediği sitokinler ve oksidatif stres ile glomerüler endotelial hücre bariyeri ve endotelial bazal membran hasarı meydana gelir; ayrıca anjiyotensinojen gen ekspresyonu etkilenir (12). Seman ve arkadaşlarının 2013 senesinde yaptığı bir çalışmada, PTX-3’ün endotelial hücrelerde bulunduğu ve vasküler inflamasyon sürecinde rol oynadığı, ayrıca bazı çalışmalarda kronik böbrek hastalığı ile ilişkisinin gösterilmesi fikrinden yola çıkılarak kontrol grubu, nefropatisi olmayan diyabetik grup ve nefropatisi olan diyabetik grup hastalarında plazma PTX-3 seviyesi kıyaslandı. Sonuçta ise Tip 2 DM ve diyabetik nefropatili Malay erkeklerinde PTX-3 seviyesinin düşük olduğu bulundu. Bu sonuca göre, PTX-3 seviyesinin etnik kökene göre farklılık gösterebileceği ve PTX-3’ün diyabetik nefropati süreci ile kronik böbrek hastalığı sürecinde farklı şekillerde etki edebileceğini öne sürdüler (63). Yılmaz ve arkadaşları ise 2009’da; son dönem böbrek hastalarında PTX-3 seviyesinin yüksek olduğunu gösteren yayınlar olmasından ve yüksek PTX-3 seviyelerinin albuminüriye eşlik ettiği görüşünden yola çıkarak Evre 1 kronik böbrek hastalığı olan diyabetik hastalardaki serum PTX-3 seviyesini sağlıklı kontrol grubu serum PTX-3 seviyeleri ile kıyaslamışlardır ve çalışma kapsamında renin anjiyotensin sisteminin ramipril tedavi ile blokajı sonrası PTX-3 seviyelerinin etkilenmesini araştırmışlardır. Bu çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde PTX-3 seviyesi diyabetik grupta anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Sonuçta ise PTX-3 seviyelerinin ve albuminürinin ramipril

tedavisi ile gerilediği ortaya kondu. Ayrıca bu çalışmada evre 1 kronik böbrek hastalığı olan diyabetik hastalarda serum PTX-3 seviyesi endotel disfonksiyonu ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca CRP'nin hepatositlerden de salınımının olması ve PTX-3'ün aterosklerotik lezyonlardaki hücrelerden salınımının olmasının, lokal vasküler yataklardaki değişimi göstermede PTX-3'ün CRP'den daha değerli olabileceğini öne sürmüşlerdir (64). Bizim çalışmamızda da PTX-3 seviyesi diyabetli grupta kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştu. Hasta gruplarımızda ise 2. Grupta 40 hastadan 24'ünde, 3. Grupta ise 40 hastadan 23'ünde diyabetik nefropati mevcuttu. Ancak 2. Ve 3. Grup arasında değil, kontrol grubuyla 1. ,2. ve 3. Grup arasında ayrıca 1. ve 3. Grup arasında PTX-3 seviyeleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştı.

Diyabetin makrovasküler komplikasyonlarından koroner arter hastalığı ise diğer komplikasyonlar kadar kritik önem arz etmesinin yanı sıra, diyabet günümüzde koroner arter hastalıkları ile eşdeğer olarak kabul görmektedir (42). Artmış glukoz düzeyi, inflamatuvar faktörler, MGO; çeşitli mekanizmalarla bilhassa damarsal sistemlerde hasara yol açar. Ayrıca hiperglisemi, oksidatif radikallerin üretimini arttırarak; vazokonstriksiyon, akselere olmuş lipid peroksidasyonu ve inflamatuvar reaksiyonlarla ateroskleroze sebep olur. Bunlara ilaveten oksidatif radikallerin fazla üretimi sebebi ile artmış inflamasyonun; HDL(yüksek dansiteli lipoprotein)'nin anti-inflamatuvar ve anti-oksidan etkilerini baskılaması da makrovasküler komplikasyonlar için önemli bir etmendir (12). Zhu ve arkadaşlarının yapmış olduğu güncel bir çalışmada da; hipergliseminin aterosklerotik süreç üzerinde önemli bir rol oynamasından, koroner arter hastalığı olan hastalarda diyabet prevelansının yüksek oluşundan; diyabetik hastalarda arteriyel inflamasyonun koroner arter hastalığı gelişmesinde önemli rol oynuyor olmasından; PTX-3'ün de bilhassa damarsal inflamatuvar süreçlerle, endotelial hücrelerle ilişkisi olmasından ve aterosklerotik plaklardan eksprese edilebilmesinden yola çıkılmıştır. Bu çalışmada, Zhu ve arkadaşları; Tip 2 DM tanılı AMI (akut miyokard infarktüsü) hastaları (A grubu), Tip 2 DM tanısı olmayan AMI hastaları (B grubu) ve 100 sağlıklı kişide (C grubu) HBA1C, PTX-3 ve ApoA1/ApoB gibi diğer bazı parametreleri karşılaştırmışlardır. Diyabetli grubu ise açlık plazma glukozunun 13.0 mmol/l ve üstünde (A1 grubu) veya 13.0 mmol/l altında (A2 grubu) olmasına göre 2 alt gruba ayırmışlardır. Sonuç olarak ise, PTX-3 seviyesini; bizim çalışmamızdaki 1. Grupla 3. Grup arasındaki ve

kontrol grubu ile diyabetik gruptaki anlamlı farka benzer biçimde, en yüksek A1 grubunda bulmuşlardır ve bunu takiben de PTX-3 seviyesi büyükten küçüğe A2, B ve C gruplarındaki değer olarak sıralanmıştır. HBA1C seviyesi ise A1, A2, B ve C gruplarının değeri olarak büyükten küçüğe sıralanmıştır. Bu çalışmada ayrıca hastalıklı koroner arter sayısının PTX-3 ve HBA1C ile korelasyon gösterdiği ortaya konmuştur ve PTX-3 ile HBA1C koroner arter hastalığı oluşan damar sayısı için birer risk faktörü olarak öne sürülmüştür (59). Jenny ve arkadaşlarının 2838 hastada yaptığı bir çalışmada ise, PTX-3 ve kardiyovasküler hastalık ilişkisi araştırılmış olup, PTX-3 seviyeleri CRP seviyeleri ile korele olarak saptanmış ve ayrıca bizim çalışmamıza benzer şekilde diyabetik hastalarda PTX-3 seviyeleri daha yüksek bulunmuştur. Yine bu çalışmada, PTX-3 ile BMI ve lipid profili arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Sonuç olarak ise PTX-3'ün kardiyovasküler hastalıklar ve koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Ayrıca aterosklerotik süreçlerde CRP'den daha farklı bir basamağı temsil ediyor olabileceğini ve aterosklerotik süreçlerle ilgili ek bilgiler verebileceğini öne sürüp, daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu vurgulamışlardır (65). Bizim çalışmamızda ise HDL ile PTX-3 arasında negatif yönde zayıf bir ilişki ve ilginç bir şekilde de LDL ile çok zayıf da olsa negatif yönde bir ilişki saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda 3. Grup hastalarının 21 tanesinde koroner arter hastalığı mevcuttu ve 3. Grupta CRP değeri diğer gruplara göre anlamlı saptanmıştı, ayrıca da PTX-3 de 3. Grupta 1. Gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti. Ancak eşlik eden periferik arter hastalığı olan hastalar da mevcuttu, nitekim PTX-3 zaten vasküler inflamasyon süreçlerinde kritik rol oynadığından bu durum bir kısıtlılık oluşturmuyordu.

Diyabetin makrovasküler kronik komplikasyonlarından olan periferik arter hastalığı ise, her yıl ciddi oranda organ kaybı ve yaşam kaybına sebep olmaktadır. Periferik arter hastalığı aort, koroner arteriyel yapılar ve intrakranial arteriyel yapılar haricinde kalan arterlerin etkilendiği durumlardır. DM'li hastalarda periferik arter hastalığı gelişme ihtimali 2 misli artmış haldedir (6). Diyabetli hastalarda periferik arter hastalığının hem insidansı daha yüksektir, hem de progresyonu daha akselere durumdadır. Ayrıca bu hastalar amputasyon için ciddi risk altındadır. Bu risk artışı, bilhassa diyabete bağlı periferik nöropati ile enfeksiyonun kombinasyonuna ve periferik arter hastalığı sebebi ile bozulmuş arteriyel kan akımına atfedilebilir. Motor,

duyusal ve otonomik nöropati sonucunda oluşan ayak deformiteleri ve bozulmuş yara iyileşmesi de bu patolojik sürecin ayrılmaz bir parçasıdır (44). Nitekim bizim çalışmamızdaki 2. Grup yani mikrovasküler komplikasyonlu diyabetik grupta hastaların %45'inde nöropati mevcutken, 3. Grup yani makrovasküler kronik komplikasyonlu hasta grubunun %87,5'inde nöropati mevcuttu. 3. Grup ayrıca %75 oranda periferik arter hastalığı olan hastalardan oluşmakta olduğundan, diyabetik ayak oluşumunda nöropatinin rolünün büyük pay aldığına işaret eder nitelikte bir dağılım görülmektedir. Igari ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada periferik arter hastalığı şiddetini CRP, PTX-3 gibi belirteçlerle kıyaslamak ve periferik arter hastalığı ile ilişkisini ortaya koymak amaçlanmıştır. Bu çalışmada şiddetli koroner ateroskleroz geliştiği varsayılan akut koroner sendrom, şiddetli kalp yetmezliği gibi ek patolojileri olan hastalar dışlanmak suretiyle femoral arterde periferik arter hastalığı olan hastalarda hastalığın şiddetinin PTX-3 ve CRP gibi belirteçlerle ilişkisi araştırıldı. Hastaların %75'inde DM tanısı, %8'inde serebrovasküler hastalık, %33'ünde ise koroner arter hastalığı mevcuttu. Sonuçlarda ise PTX-3 seviyesi periferik arter hastalığının şiddeti ile önemli ölçüde korele olarak saptandı, CRP ise bu korelasyonu göstermiyordu. Bu ayırım da CRP'nin hepatositlerden, PTX-3'ün ise bilhassa aterosklerotik lezyonlardan salındığı dolayısıyla aterosklerotik lezyonlardaki lokal inflamasyonu daha iyi yansıttı lehine bir bulguydu. Ayrıca CRP'nin sigara, obezite, yaş gibi faktörlerden PTX-3'e göre çok daha fazla etkilendiği ve PTX-3'ün bu gibi durumlardan daha bağımsız olduğu, bu nedenle de damarsal sistemin inflamasyonunu daha anlamlı derecede yansıtabileceği öne sürüldü. Polikliniklerde sıklıkla faydalanılan periferik arter hastalığı tarama yöntemi olan ABI ölçümüne nazaran, PTX-3 ölçümünün daha güvenilir bir parametre olduğu öne sürüldü (66). Bizim çalışmamızda da diyabetin makrovasküler komplikasyonunun olduğu hastaların grubu 3. Grupta %75 oranda periferik arter hastalığı mevcuttu ve yine bu grupta PTX-3 seviyeleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştı.

Fan ve arkadaşlarının PTX-3 ve kardiyovasküler mortalite üzerine yaptığı bir meta-analiz çalışmasında ise inflamatuvar bir belirteç olan PTX-3 seviyesinin, akut koroner sendromlu hastalarda tüm nedenlere bağlı mortaliteyi bağımsız olarak ön görebileceği ve erken risk sınıflamasında kullanılabileceği öne sürülmüştür (67).

O'Neill ve arkadaşları; dolaşımda mevcut olan anjiyogenik hücrelerin iskemik dokuların revaskülarizasyonunda etki sahibi olmasından yola çıkarak bunu oluşturan moleküler mekanizmaları araştırdıkları bir çalışmada; endotelin yüksek yoğunlukta bu hücrelere maruz kaldığı zaman, vasküler yanıtı bozacak şekilde PTX-3 eksprese ettiğini gösterip PTX-3'ü anti-anjiyojenik etkileri açısından değerlendirmişlerdir. Ayrıca rekombinan PTX-3 ile yaptıkları çalışmada da in vivo ve in vitro ortamda PTX-3'ün endotel fonksiyonlarını baskılıyor olabileceğini göstermişlerdir (68).

Hasta gruplarında diyabet sürelerinin uzun olması, diyabetin seyrinde mevcut olan kronik inflamasyon süreçlerinin seyrinin de uzun olması ile ilişkili olduğundan, çalışmamızın kısıtlılığı olarak değerlendirildi. Hakkında araştırma ve şaşırtıcı gelişmelerin hala devam ettiği bu proteinle ilgili yaptığımız çalışmamızın sonuçları; prospektif çok merkezli ve daha fazla hasta sayısı ile yapılan geniş çapta çalışmalarla da desteklenmelidir.

6. SONUÇ

Sonuç olarak; çalışmamızda, diyabet tanısı olan hastalarda kontrol grubuna göre ve diyabetin makrovasküler kronik komplikasyonlarının olduğu hastalarda da komplikasyon olmayan hastalara göre PTX-3 seviyesi yüksek saptanmıştır. %66,67 duyarlılık ve %73,56 özgüllük ile PTX-3 için 1,309 ng/mL değeri, makrovasküler komplikasyon göstergesi olmak için kesme değer olarak elde edilmiştir. Aynı aileye dahil olduğu CRP'nin aksine, hepatositler yerine ekseriyetle vasküler inflamasyon bölgelerinden ve aterosklerotik lezyonlardan salınan PTX-3'ün seviyesinin, diyabetik hastalarda makrovasküler komplikasyonların şiddetini yansıtabileceğini ve inflamatuvar marker olarak kullanılabileceğini öne sürmekteyiz. Ayrıca PTX-3'ün HBA1C ile korelasyon gösteriyor olması ve komplikasyon olmayan diyabetik grupta, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek çıkmasının da diyabet süreci yönetiminde glisemik kontrolü ön görmede kıymetli olabileceği fikrindeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. **Gardner DG, Shoback D.** Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. 10th ed. Gardner DG, editor, **2011**:595-682.
2. **Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al.** Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*. **2019**; 157.
3. **Arokiasamy P, Salvi S, Selvamani Y.** Global Burden of Diabetes Mellitus. In: Kickbusch I, Ganten D, Moeti M, editors. Handbook of Global Health. Cham: Springer *International Publishing*, **2021**; 495-538.
4. **Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al.** Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. **2013**; 28(2):169-80.
5. International Diabetes Federation in IdF Diabetes Atlas. **2019**.
6. **TEMĐ.** TEMĐ Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2020 Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMĐ). **2020**.
7. **Takashi Y, Koga M, Matsuzawa Y, Saito J, Omura M, Nishikawa T.** Circulating pentraxin 3 is positively associated with chronic hyperglycemia but negatively associated with plasma aldosterone concentration. *PLoS One*. **2018**; 13(5):196-52.
8. **American Diabetes Association (ADA).** Standarts of Medical Care in Diabetes, in Classification and Diagnosis of Diabetes. **2020**:14-31.
9. **Lin X, Xu Y, Pan X, Xu J, Ding Y, Sun X, et al.** Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025. *Scientific Reports*. **2020**; 10(1):14790.
10. IDF Diabetes Atlas 10th Edition 2021, **2021**.
11. **Türkiye Diyabet Programı 2015-2020.** Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2014 Ekim 2014. Report No.: yayın no:816 Contract No.: yayın no:816.

12. **Lotfy M, Adeghate J, Kalasz H, Singh J, Adeghate E.** Chronic Complications of Diabetes Mellitus: A Mini Review. *Current Diabetes Reviews*. **2017**; 13(1):3-10.
13. **Demir H.** Tip 2 Diyabet Hastalarının Nesnelerin İnterneti Tabanlı İzlemi. *Sağlıkta Performans ve Kalite Dergisi*, **2020**; 17(2).
14. **Paschou SA, Papadopoulou-Marketou N, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C.** On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Endocr Connect*. **2018**; 7(1):38-46.
15. **Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, et al.** Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes*. **2017**; 66(2):241-55.
16. **Redondo MJ, Steck AK, Pugliese A.** Genetics of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. **2018**; 19(3):346-53.
17. **Ilonen J, Lempainen J, Veijola R.** The heterogeneous pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*. **2019**; 15(11):635-50.
18. **Regnell SE, Lernmark Å.** Early prediction of autoimmune (type 1) diabetes. *Diabetologia*. **2017**; 60(8):1370-81.
19. **Meigs JB.** The Genetic Epidemiology of Type 2 Diabetes: Opportunities for Health Translation. *Curr Diab Rep*. **2019**; 19(8):62.
20. **Kanat M.** Tip 2 Diyabette Fizyopatolojik Tedavi Yaklaşımı ve Pioglitazonun Yeri. *Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi*. **2017**; 22(3):220-3.
21. **DeFronzo RA.** Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. **2009**; 58(4):773-95.
22. **DeFronzo RA, Eldor R, Abdul-Ghani M.** Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care*. **2013**; 36(2):127-38.
23. **Nolan CJ, Prentki M.** Insulin resistance and insulin hypersecretion in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: Time for a conceptual framework shift. *Diab Vasc Dis Res*. **2019**; 16(2):118-27.
24. **International Diabetes Federation in IdF Diabetes Atlas.** 2017, **2017**.

25. **Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH.** The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* **2018**; 19(11).
26. **Thanabalasingham G, Owen KR.** Diagnosis and management of maturity onset diabetes of the young (MODY). *Bmj.* **2011**; 343:6044.
27. **Gardner DS, Tai ES.** Clinical features and treatment of maturity onset diabetes of the young (MODY). *Diabetes Metab Syndr Obes.* **2012**; 5:101-8.
28. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* **1998**; 352(9131):837-53.
29. **Gæde P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O.** Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine.* **2008**; 358(6):580-91.
30. **Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA.** 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* **2008**; 359(15):1577-89.
31. **Aschner PJ, Ruiz AJ.** Metabolic memory for vascular disease in diabetes. *Diabetes Technol Ther.* **2012**; 14(1):68-74.
32. **American Diabetes Association (ADA).** Standarts of Medical Care in Diabetes, in Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes. **2020**:66-76.
33. **Dluhy RG, McMahon GT.** Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. *N Engl J Med.* **2008**; 358(24):2630-3.
34. **Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EAM, et al.** Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials. *Circulation.* **2009**; 119(2):351-7.
35. **American Diabetes Association. (ADA)** Standarts of Medical Care in Diabetes, in Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes **2020**:89-97.
36. **American Diabetes Association (ADA).** Standarts of Medical Care in Diabetes, in Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. **2020**:98-110.

37. **Papatheodorou K, Banach M, Bekiari E, Rizzo M, Edmonds M.** Complications of Diabetes 2017. *Journal of Diabetes Research*. **2018**; 308-61.
38. **Rewers A.** Acute Metabolic Complications in Diabetes. 3rd ed: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US), Bethesda (MD), **2018**.
39. **English P, Williams G.** Hyperglycaemic crises and lactic acidosis in diabetes mellitus. *Postgrad Med J*. **2004**; 80(943):253-61.
40. **Cryer PE.** Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of Type I and Type II diabetes. *Diabetologia*. **2002**; 45(7):937-48.
41. **De Rosa S, Arcidiacono B, Chiefari E, Brunetti A, Indolfi C, Foti DP.** Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Genetic and Epigenetic Links. *Front Endocrinol (Lausanne)*. **2018**; 9:2.
42. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama*, **2001**; 285(19):2486-97.
43. **Ergul A, Kelly-Cobbs A, Abdalla M, Fagan SC.** Cerebrovascular complications of diabetes: focus on stroke. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, **2012**; 12(2):148-58.
44. **Barnes JA, Eid MA, Creager MA, Goodney PP.** Epidemiology and Risk of Amputation in Patients With Diabetes Mellitus and Peripheral Artery Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. **2020**; 40(8):1808-17.
45. **Amin N, Doupis J.** Diabetic foot disease: From the evaluation of the "foot at risk" to the novel diabetic ulcer treatment modalities. *World J Diabetes*. **2016**; 7(7):153-64.
46. **Lechner J, O'Leary OE, Stitt AW.** The pathology associated with diabetic retinopathy. *Vision Res*. **2017**; 139:7-14.
47. **Lim A.** Diabetic nephropathy - complications and treatment. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. **2014**; 7:361-81.
48. **Kunes P, Holubcova Z, Kolackova M, Krejsek J.** Pentraxin 3(PTX 3): An Endogenous Modulator of the Inflammatory Response. *Mediators of Inflammation*. **2012**; 92-517.

49. **Wang Z, Wang X, Zou H, Dai Z, Feng S, Zhang M, et al.** The Basic Characteristics of the Pentraxin Family and Their Functions in Tumor Progression. *Frontiers in Immunology*. **2020**; 11.
50. **Magram G, Liakos A.** Cerebrospinal fluid flow through an implanted shunt. *Neurological Research*. **2000**; 22(1):43-50.
51. **Jaillon S, Peri G, Delneste Y, Frémaux I, Doni A, Moalli F, et al.** The humoral pattern recognition receptor PTX3 is stored in neutrophil granules and localizes in extracellular traps. *J Exp Med*. **2007**; 204(4):793-804.
52. **Swinkels M, Zhang JH, Tilakaratna V, Black G, Perveen R, McHarg S, et al.** C-reactive protein and pentraxin-3 binding of factor H-like protein 1 differs from complement factor H: implications for retinal inflammation. *Scientific Reports*. **2018**; 8(1):1643.
53. **Bastrup-Birk S, Skjoedt MO, Munthe-Fog L, Strom JJ, Ma YJ, Garred P.** Pentraxin-3 serum levels are associated with disease severity and mortality in patients with systemic inflammatory response syndrome. *PLoS One*. **2013**; 8(9):73119.
54. **Azzurri A, Sow OY, Amedei A, Bah B, Diallo S, Peri G, et al.** IFN-gamma-inducible protein 10 and pentraxin 3 plasma levels are tools for monitoring inflammation and disease activity in Mycobacterium tuberculosis infection. *Microbes Infect*. **2005**; 7(1):1-8.
55. **Peri G, Introna M, Corradi D, Iacuitti G, Signorini S, Avanzini F, et al.** PTX3, A prototypical long pentraxin, is an early indicator of acute myocardial infarction in humans. *Circulation*. **2000**; 102(6):636-41.
56. **Yamasaki K, Kurimura M, Kasai T, Sagara M, Kodama T, Inoue K.** Determination of physiological plasma pentraxin 3 (PTX3) levels in healthy populations. *Clin Chem Lab Med*. **2009**; 47(4):471-7.
57. **Ristagno G, Fumagalli F, Bottazzi B, Mantovani A, Olivari D, Novelli D, et al.** Pentraxin 3 in Cardiovascular Disease. *Front Immunol*. **2019**; 10:823.
58. **Hirsch IB, Welsh JB, Calhoun P, Puhr S, Walker TC, Price DA.** Associations between HbA(1c) and continuous glucose monitoring-derived glycaemic variables. *Diabet Med*. **2019**; 36(12):1637-42.
59. **Zhu Y, Wang X, Wang W, Wang H, Zhang F.** Expression and influence of pentraxin-3, HbA1c and ApoA1/ApoB in serum of patients with acute myocardial infarction combined with diabetes mellitus type 2. *Exp Ther Med*. **2018**; 15(5):4395-9.

60. **Mutlu M, Yuksel N, Takmaz T, Dincel AS, Bilgihan A, Altunkaynak H.** Aqueous humor pentraxin-3 levels in patients with diabetes mellitus. *Eye (Lond)*. **2017**; 31(10):1463-7.
61. **Chodkowski A, Nabrdalik K, Kwiendacz H, Tomasik A, Bartman W, Gumprecht J.** Pentraxin 3 and retinopathy among type 2 diabetic patients in relation to carotid atherosclerosis and systolic and diastolic cardiac function-a pilot study. *Clinical Diabetology*. **2018**; 7(4):196-202.
62. **Salcini C, Atasever-Arslan B, Sunter G, Gur H, Isik FB, Saylan CC, et al.** High Plasma Pentraxin 3 Levels in Diabetic Polyneuropathy Patients with Nociceptive Pain. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, **2016**; 239(1):73-9.
63. **Abu Seman N, Witasp A, Wan Mohamud WN, Anderstam B, Brismar K, Stenvinkel P, et al.** Evaluation of the association of plasma pentraxin 3 levels with type 2 diabetes and diabetic nephropathy in a Malay population. *J Diabetes Res*. **2013**; 298-019.
64. **Yilmaz MI, Axelsson J, Sonmez A, Carrero JJ, Saglam M, Eyileten T, et al.** Effect of renin angiotensin system blockade on pentraxin 3 levels in type-2 diabetic patients with proteinuria. *Clin J Am Soc Nephrol*. **2009**; 4(3):535-41.
65. **Jenny NS, Blumenthal RS, Kronmal RA, Rotter JI, Siscovick DS, Psaty BM.** Associations of pentraxin 3 with cardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Thromb Haemost*. **2014**; 12(6):999-1005.
66. **Igari K, Kudo T, Toyofuku T, Inoue Y.** Relationship of Inflammatory Biomarkers with Severity of Peripheral Arterial Disease. *Int J Vasc Med*. **2016**; 601-57.
67. **Fan Y, He R, Man C, Gong D.** Utility of Elevated Pentraxin-3 Level as Inflammatory Marker for Predicting Adverse Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndrome: A Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. **2021**; 8:736-86.
68. **O'Neill CL, Guduric-Fuchs J, Chambers SE, O'Doherty M, Bottazzi B, Stitt AW, et al.** Endothelial cell-derived pentraxin 3 limits the vasoreparative therapeutic potential of circulating angiogenic cells. *Cardiovasc Res*. **2016**; 112(3):677-88.