



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ERZURUM BÖLGE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**TİP 1 DİYABETLİ HASTALARDA C1Q(TNF-
RELATED PROTEİN 9) CTRP-9 SERUM
KONSANTRASYON DÜZEYLERİ**

Dr. Emre DEVE

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ERZURUM – 2020



**T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ERZURUM BÖLGE EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ**

**TİP 1 DİYABETLİ HASTALARDA C1Q(TNF-
RELATED PROTEİN 9) CTRP-9 SERUM
KONSANTRASYON DÜZEYLERİ**

Dr. Emre DEVE

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanları

Prof. Dr. Ayşe ARLIOđLU

Uzm. Dr.Emine Kartal Baykan

Uzm. Dr. Engin ŞEBİN

Uzm. Dr. Mahmut ŞENYURT

ERZURUM – 2020

ÖNSÖZ

Almış olduğum eğitimim süresince sunmuş olduğu bilimsel ve destekleyici ortam ile gelişimimde çok önemli rolü olan; hiçbir konuda desteğini esirgemeyen; bilgisi, deneyimleri ve sevgisi ile her daim yoluma ışık tutan klinik eğitim sorumlumuz sevgili hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Ayşe ÇARLIOĞLU'na, sonsuz teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince başarılı çalışmalarını bana yol gösteren, bilgisi, deneyimleri ve oluşturduğu bilimsel ortam ile gelişimime büyük katkı sağlayan değerli Doç. Dr. Doğan Nasır BİNİCİ hocam başta olmak üzere Uzm. Dr. Doğan GEZDİRİCİ hocama, tüm yandal uzmanlarına, dahiliye uzmanlarına teşekkür ederim.

İç hastalıkları eğitimim boyunca bilgi, görgü ve klinik deneyimlerinden her zaman faydalandığım uzmanlık tezimin hazırlanmasında her konuda yardımını esirgemeyen değerli tez danışmanlarım Uzm. Dr. Emine Kartal Başkan, Uzm. Dr.Engin ŞEBİN ve Uzm. Dr. Mahmut ŞENYURT'a teşekkür ederim.

Eğitimim süresince beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum ve hep yanımda olan;asistandoktorarkadaşlarıma,diğersağlıkçalışanlarına,içhastalıklarıpoliklinik-klinik sekreterlerine ve personeline teşekkür ederim.

Her zaman manevidesteğiyleenbüyükmotivasyonkaynağım,destekçimolan kıymetliişim Zeynep Betül DEVE'ye,bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan, desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

Dr. Emre DEVE

Erzurum-2020

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALARLİSTESİ	iv
TABLULARLİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLERLİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞVEAMAÇ	12
2. GENEL BİLGİLER.....	14
DiabetesMellitus.....	14
Tanım	14
DMTarih çesi.....	14
Epidemiyoloji	15
Maliyeti	16
DMSınıflaması	17
Etiyolojive Patogenez.....	19
Tip 1 DM	19
Tip 2 DM	22
TanıKriterleri.....	24
DMtanı kriterleri.....	24
Tip 1DMtanısı	26
GDMtanı kriterleri.....	27
Prediyabettanı kriterleri	28
Tedavi.....	29
Glisemikhedefler	29
Hastaeğitimi.....	30
Beslenmetedavisi	30
Egzersiz	31
Oralantidiyabetik ajanlar	32
İnsülintedavisi.....	33

Tip 2 Diyabette İnsülin Endikasyonları	34
İnsülin Tipleri	34
İnsülin tedavisinin komplikasyonları.....	36
Tip 1 diyabette ins ülin tedavisi	37
Komplikasyonlar	38
Akut komplikasyonlar	38
Diyabetik ketoasidoz (DKA)	38
Hiperosmolar Hiperglisemik Durum (HHD).....	42
Laktik Asidoz (LA).....	43
Hipoglisemi.....	43
Kronik Komplikasyonlar	44
Makrovasküler Komplikasyonlar	45
Mikrovasküler komplikasyonlar	46
Diyabetik nefropati	46
Diyabetik nöropati	48
Diyabetik retinopati	48
C1q (TNF-İlişkili Protein 9) CTRP-9.....	49
3. GEREÇ VE YÖNTEM	51
4. BULGULAR	54
5. TARTIŞMA	61
6. SONUÇLAR	66
7. KAYNAKLAR	68
8. ÖZGEÇMİŞ.....	76

KISALTMALAR LİSTESİ

ACE	: angiotensin converting enzyme
ADA	: American Diabetes Association
AGEs	: advanced glycation end products
AKŞ	: açlık kan şekeri
AMPK	: aktive edilmiş protein kinaz
APG	: açlık plazma glukozu
APN	: adinopektin
ARB	: angiotensin receptor blocker
BAG	: bozulmuş açlık glukozu
BGT	: bozulmuş glukoz toleransı
BKİ	: beden kitle indeksi
BTA	: başka türlü adlandırılmayan
CTRP	: C1q-TNF ile ilişkili protein-9
DBK	: demir bağlama kapasitesi
DKA	: diyabetik ketoasidoz
DM	: diyabetes mellitus
DPP4-İ	: dipeptidyl peptidase 4 inhibitor
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EASD	: European Association for the Study of Diabetes
ER	: endoplazmik retikulum
GAD	: glutamic acid decarboxylase
GDM	: gestasyonel diyabetes mellitus
GFR	: glomerular filtration rate
GLP-1A	: glucagon-like peptide 1 receptor agonist
GLUT	: glucose transporter
HDL	: high density lipid
HHD	: hiperosmolar hiperglisemik durum
HLA	: human lymphocyte antigen
IA	: islet antigen
IAA	: insulin autoantibody
ICA	: iclet cell antibody
IDF	: International Diabetes Federation

IFCC	: International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
KAH	: koroner arter hastalığı
KBY	: kronik böbrek yetmezliği
KVH	: kardiyovasküler hastalık
LA	: laktik asidoz
LADA	: latent autoimmune diabetes in adults
LDL	: low density lipid
MI	: myocardial infarction
NAFLD	: alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı
NDS	: National Diabetes Statistics
OAD	: oral antidiyabetik
OGTT	: oral glukoz tolerans testi
PG	: plazma glukozu
SGLT	: sodium-glucose co-transporter
SNPr	: single nucleotide polymorphism
TEMĐ	: Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği
TG	: trigliserid
TKŞ	: tokluk kan şekeri
TURDEP	: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Prevalansı
VKİ	: vücut kitle indeksi

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. DMsınıflandırması	8
Tablo 2. DM ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri(TEMĐ DMklavuzu,2018).....	14
Tablo 3. Gestasyonel DM tanı kriterleri (TEMĐ DMklavuzu,2018).....	18
Tablo 4. Türkiye Diyabet Vakfı'na göre prediyabet tanı kriterleri, kriterlerden en azbirinin varlığı tanı için yeterlidir.	18
Tablo 5. Glisemik kontrol hedefleri (TEMĐ DMklavuzu, 2018)	19
Tablo 6. İnsülin tipleri ve etki profilleri (TEMĐ DMklavuzu,2018).....	25
Tablo 7. İnsülin dozunun hesaplanması (TEMĐ DMklavuzu, 2018).....	27
Tablo 8. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve laboratuvar değerleri.....	55
Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunun kategorik verilerinin karşılaştırmalı analizi....	56
Tablo 10. Hastalara ait verilerin korelasyon analiz sonuçları.....	58
Tablo 11. CTRP-9'un yaş, bmi ve cinsiyetle olan ilişkisi.....	59
Tablo 12. CTRP-9 konsantrasyonu rok analizi.....	60

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Tip 2 diyabette tedavi algoritması (TEMĐ DMklavuzu,2018)	26
Şekil 2. Diyabetik ketoasidoz ve hiperozmolar hiperglisemik durum patogenezi(Diabetes Mellitus-Aciller, İç Hastalıkları Dergisi,2005)	29
Şekil 3. Diyabetik ketoasidoztedavialgoritması.....	31
Şekil 4.CTRP-9'un genel özellikleri.....	50
Şekil 5.CTRP-9 konsantrasyonunun gruplar arası karşılaştırılmalı analizi.....	56
Şekil 6.CTRP-9 sensitivite ve spesivite oranları.....	59



ÖZET

Tip 1 diyabetli hastalarda C1q (tnf-related protein 9) ctrp-9 serum konsantrasyon düzeyleri

Giriş ve Amaç: Diyabet hastalığı her geçen gün hem ülkemiz hem de tüm dünyaya için giderek ciddiyeti artan ve üzerinde multidisipliner çalışma gerektiren bir halk sağlığı sorunudur. IDF'nin 2015 yılındaki verilerine göre dünya genelinde 20-79 yaşlarında olan tahmini 425 milyon yetişkinin diyabet olduğu ve 2040 yılında bu sayı 642 milyona ulaşacağı öngörülmektedir. ADA'nın 2012 hesaplamalarına göre diyabetin toplam mali yükünün yaklaşık 245 milyar dolara çıktığı düşünülmektedir. Ayrıca diyabetin neden olduğu akut ve kronik komplikasyonlar ciddi mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır.

Tip 1 diyabet, genetik yatkınlığın, büyük ölçüde bilinmeyen çevresel faktörlerin birleşiminin bir sonucu olarak ortaya çıkan ve mutlak insülin eksikliği ile seyreden daha çok çocukluk ve adölesan çağda görülen bir hastalıktır. Bununla birlikte akut ve kronik komplikasyonların olduğu, bu komplikasyonların mortalite ve morbitide üzerinde olumsuz etkiler oluşturduğu kronik, ilerleyici bir hastalıktır. Hastalığın tedavisinde amaç olacak bu komplikasyonları önlemektir. Birçok biyokimyasal marker hastalığın tanısında ve gidişatını belirlemede kullanılır. Hastalığın seyrini etkileyecek markerlardan biri de C1q (TNF-İlişkili Protein 9) CTRP-9'dur.

Çalışmamızın amacı tip 1 diyabet hastalarıyla sağlıklı bireyler arasındaki C1q (TNF-İlişkili Protein 9) CTRP-9 serum konsantrasyon düzeylerini araştırmaktır.

Materyal ve Metod: Çalışmamız Temmuz 2019 – Aralık 2019 tarihleri arasında Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya ve Endokrinoloji Klinikleri tarafından yapılmıştır. Çalışmaya 37 tip 1 DM hastası ve 41 sağlıklı birey kontrol grubu olarak dahil edilmiştir. Katılımcılar 15-70 yaş arası kişilerden seçilmiştir. Multidisipliner olarak yapılması planlanan bu çalışmada, tip 1 DM tanısı nedeni ile erişkin endokrinoloji kliniği tarafından takip edilen hastalardan alınan kanlarda C1q (TNF-İlişkili Protein 9) CTRP-9 serum konsantrasyon düzeyleri bakılmıştır. Çalışmamızda toplanan veriler ve ölçek puanları SPSS programına geçirilip analiz yapılmıştır.

Bulgular:Çalışmaya dahil edilenlerin yaş ortalaması 31,6±11,1 yıl olarak saptandı. Değerlendirmeye alınan 78 hastanın 27 (%34,6) kişisi erkek, 51 (%65,3) kişisi kadındı. Kontrol grubundakilerin CTRP-9 konsantrasyonları hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü (p=0,002). Kontrol grubundakilerin BMI'nin hasta grubuna göre anlamlı olarak fark yoktu (p=0,144). Açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, HbA1C, ALP, kreatinin, b12 vitamini, folik asit hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla p=0,000, p=0,000, p=0,000, p=0,004, p=0,010, p=0,002, p=0,028). Magnezyum değerinin de hasta grubunda daha düşük olduğu görüldü (p=0,026). CTRP-9 konsantrasyonu ile açlık kan şekeri arasında anlamlı düzeyde negatif bir korelasyon olduğu görüldü (r=0,307 p=0,006). Ayrıca CTRP-9 konsantrasyonu ile tokluk kan şekeri arasında anlamlı düzeyde negatif bir korelasyon olduğu izlendi (r=0,331, p=0,003). CTRP-9 konsantrasyonu ile kreatin arasında anlamlı düzeyde negatif bir korelasyon olduğu görüldü (r=0,246 p=0,03) . CTRP-9 konsantrasyonu ile Hba1c arasında anlamlı düzeyde negatif bir korelasyon olduğu izlendi (r=0,355 p=0,001). CTRP-9 konsantrasyonu ile ALT arasında anlamlı düzeyde negatif bir korelasyon olduğu görüldü (r=0,305 p=0,007). Benzer şekilde CTRP-9 konsantrasyonu ile AST arasında anlamlı düzeyde negatif bir korelasyon olduğu görüldü (r=0,343 p=0,002). CTRP-9 ile HDL, LDL, TG ve total kolesterol arasında anlamlı düzeyde bir fark saptanmadı (p>0,05).

Sonuçlar: Tip 1 diyabet hastalarında hasta olmayanlara göre C1q (TNF-İlişkili Protein 9) CTRP-9 serum konsantrasyon düzeyleri daha düşük bulundu. Kardiyovasküler koruma sağlayan, serum glukozunu düşüren, hepatosteatozu önleyici etkisi olan CTRP-9 diyabet ve beraberinde getirdiği komplikasyonlar hakkında bilgi veren bir biyokimyasal marker olarak kullanılabilir. Multidisipliner bir yaklaşım gerektiren tip 1 diyabet hastalığı için bu önemli bir gelişmedir. Fakat bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu da belirtmek gerekir.

Anahtar Kelimeler: Tip 1 Diyabet, C1q (tnf-related protein 9) CTRP-9

ABSTRACT

Serum concentration levels of C1q (tnf-related protein 9) ctrp-9 in patients with type 1 diabetes

Introduction and Aim: Diabetes is a public health problem that is becoming increasingly serious and require multidisciplinary studies for both our country and the world. According to the data of IDF 2015, it is estimated that there are 425 million adults, 20-79 years old, who have diabetes in the world and in 2040 it will reach 642 million. According to ADA 2012 calculations, the total financial burden of diabetes is estimated to be 245 billion dollars. In addition, acute and chronic complications caused by diabetes cause serious mortality and morbidity.

Type 1 diabetes is a more common childhood and adolescent disease that occurs as a result of a combination of genetic predisposition, largely unknown environmental factors, and with absolute insulin deficiency. It is a chronic, progressive disease with acute and chronic complications, which have negative effects on mortality and morbidity. The aim of the treatment of the disease is to prevent these complications. One of the markers that affects the course of the disease is C1q (TNF-Associated Protein 9) CTRP-9.

The aim of our study was to investigate the serum concentration levels of C1q (TNF-Associated Protein 9) CTRP-9 among type 1 diabetes patients and healthy individuals.

Materials and Methods: Our study was conducted between July 2019 and December 2019 by Erzurum Regional Training and Research Hospital Psychiatry and Endocrinology Clinics. 37 type 1 DM patients and 41 healthy individuals were included in the study as a control group. Participants were selected from the ages of 15-70. Through a multidisciplinary approach, this study examines C1q (Tnf-related protein 9) serum concentration levels of adult patients who have been admitted to adult endocrinology clinic with Type 1 DM diagnosis. The data collected in our study and the scale scores were analyzed in SPSS program.

Results: The mean age of the participants was $31,6 \pm 11,1$. Among 78 patients included in the evaluation, 27 (34.6%) were male and 51 (65.3%) were female. CTRP-9 concentrations of the control group were significantly higher than the patient group ($p = 0.002$). There was no significant difference in BMI of the control group compared to the patient group ($p = 0.144$). Fasting blood sugar, satiety blood sugar, HbA1C, ALP, creatinine, vitamin b12, and folic acid were found to be significantly higher in the patient group (respectively $p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,004$, $p=0,010$, $p=0,002$, $p=0,028$). Magnesium value were also lower in the patient group ($p = 0.026$). There was a significant negative correlation between CTRP-9 concentration and preprandial blood glucose ($r = 0.307$ $p = 0.006$). In addition, a significant negative correlation between CTRP-9 concentration and postprandial blood sugar was observed. ($r = 0.333$, $p = 0.003$). There was a significant negative correlation between CTRP-9 concentration and creatine ($r = 0.246$ $p = 0.03$). There was a significant negative correlation between CTRP-9 concentration and Hba1c ($r = 0.35$ $p = 0.001$). There was a significant negative correlation between CTRP-9 concentration and ALT ($r = 0.305$ $p = 0.007$). Similarly, there was a significant negative correlation between CTRP-9 concentration and AST ($r = 0.343$ $p = 0.002$). There was no statistically significant difference between CTRP-9 and HDL, LDL, TG and total cholesterol ($p > 0.05$).

Conclusions: In patients with type 1 diabetes, serum concentration levels of C1q (TNF-Related Protein 9) CTRP-9 were found to be lower compared to healthy individuals. CTRP-9, which provides cardiovascular protection, lowers serum glucose and has an anti-hepatosteatosis effect, can be used as a biochemical marker that provides information about diabetes and its complications. This is an important development for type 1 diabetes that requires a multidisciplinary approach. However, it should be noted that further research is needed on the subject.

Keywords: Type 1 Diabetes, C1q (tnf-related protein 9) CTRP-9

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülinin doku düzeyindeki etkisinde yetersizlik nedeniyle vücudun karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeteri kadar yararlanamadığı, sürekli medikal bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır (1). Diyabette esas problem hiperglisemi olduğundan modern tıbbi bakım, hiperglisemi kontrol etmeyi amaçlayan geniş bir yaşam tarzı ve ilaç müdahalesi dizisini kullanır.

Diyabet aynı zamanda önemli bir halk sağlığı sorunu ve ciddi maliyeti olan kronik bir hastalıktır. Ölüm nedenleri arasında çoğu ülkede ilk beş nedenden birini oluşturmaktadır (2). Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) 2015 yılındaki verilerine göre tüm dünya genelinde 20-79 yaşlarında olan tahmini 425 milyon yetişkinin diyabet olduğunu göstermektedir (3). Yapılan birçok çalışmada diyabetli hasta sayısının artacağı ve 2040 yılında bu sayının 642 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (4). Türkiye'de ise IDF 2015 verilerine göre diyabetli kişi sayısı 6,3 milyon ve prevalansı %12,8 olarak hesaplanmıştır. Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Prevalans-II (TURDEP-II) çalışmasında 2010 yılında Türkiye şeker topluluğunda, yani 20 yaş ve üstü nüfusta DM sıklığının %13,7'ye (yaklaşık 6,5 milyon kişi) kadar ulaştığı görülmüştür. Diyabet tanısı olan hastaların da %64,5'inin kan şekeri kontrolünün yetersiz olduğu görülmüştür (5). Diyabet her geçen gün hem ülkemiz hem de dünya için giderek ciddiyeti artan ve üzerinde multidisipliner çalışma gerektiren bir hastalıktır.

Bu veriler diyabet hastalığının ciddiyetini ortaya koymaktadır. Gün geçtikçe bu sayılar ve oranların yükseldiğini, ön görülenin ötesinde hızlı bir artış ile karşılaşmaktayız. IDF tarafından 2035 yılında ön görülen prediyabetik kişi sayısı 473 milyon olarak belirlenmiştir (6). Bu da ilerde diyabetin hayatımızda daha çok yer alacağını ve engellenmezse büyük bir halk sağlığı sorunu ortaya çıkarabileceğinin göstergesidir.

Tip 1 diyabet daha çok otoimmün etiyolojiye sahip pankreas içinde Langerhans adacıklarındaki insülin üreten b-hücrelerinin organa spesifik immün yıkımının bir sonucu olarak mutlak insülin eksikliği ile seyreden ve daha çok çocuk ve genç yaşta görülen bir hastalıktır (7).

Tip 1 diyabet hastaları hastalığın kronik olması sebebiyle sıkı glisemik takip, insülin enjeksiyonu, beslenme kısıtlaması ve diyabete bağlı komplikasyonlar ile mücadele gibi pek çok durumu hayatlarının uzun bir döneminde yaşamaktadır. Özellikle kardiyovasküler problemler uzun süre tedavi gerektiren, maliyeti fazla olan ve hatta mortalitesi yüksek problemlerin başında gelmektedir.

Kompleks bilinmeyen mekanizmalar, iskemik hasardan sonra şiddetli diyabetik kalp hasarından sorumludur ve bu da diyabetli hastalarda anormal kardiyak yeniden şekillenmeye ve kötü sonuçlara yol açar. Kardiyovasküler hastalıkların prevalansı ve şiddeti, diyabette sürekli olarak artmaktadır. Bundan dolayı diyabetik iskemik hasarları iyileştiren yeni terapötik stratejileri belirleme aciliyeti de artmaktadır. Son çalışmalar, yeni keşfedilen bir adiponektin (APN) paralog olan CTRP-9'un kalpte yüksek oranda eksprese olduğunu göstermiştir(8).

C1q(TNF-İlişkili Protein) CTRP ailesi üyeleri, anti-inflamatuar, immünomodülatör, glikoz düzenleyici ve vasküler etkilere sahip yeni adipokinlerdir. CTRP-9, yakın zamanda keşfedilen ve özellikle kardiyovasküler hastalık açısından glikoz metabolizması ve vasküler fonksiyon üzerinde yararlı etkileri olduğu gösterilen bir adipokindir(9).

CTRP-9 anti-inflamatuar, glikoz düzenleyici, hepatosteatozu önleyici ve kardiyovasküler koruma sağlayan bir adiponektindir. Bu etkilere sahip olduğunu bildiğimiz CTRP-9'un özellikle tip 1 diyabet hastalarında serum konsantrasyonlarının ölçülmesi gerektiğini düşünerek bu çalışmaya başladık.

Amacımız tip 1 diyabet hastalarıyla sağlıklı bireyler arasındaki C1q(TNF-İlişkili Protein 9) CTRP-9 serum konsantrasyon düzeylerini araştırmaktır. Bu çalışmada elde edilecek sonuçlar tip 1 diyabet hastalarında kardiyovasküler hastalık açısından glikoz metabolizması ve vasküler fonksiyonu değerlendirmede önem arzedecektir.

2. GENELBİLGİLER

Diabetes Mellitus

Tanım

Diyabetes mellitus (DM), insülin eksikliği ve ya insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik, geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur (7). DM toplum sağlığını ciddi bir biçimde etkilemekte, tedavi maliyetleri ve işgücü kayıplarından dolayı ciddi bir yük oluşturmakta ve olumsuz sonuçlara sebep olmaktadır (10). Antik çağlardan beri insanlarda görülmüş, belli özellikleriyle insanların bildiği, o zamandan beri de önemsenmeye başlanmış, toplumun büyük bir kısmını etkileyen global bir hastalıktır. DM insülin hormon sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin mutlak veya kısmi azlığı sonucu KH, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklara yol açmaktadır. DM daha çok komplikasyonlarla karşımıza çıkmaktadır. Diyabetin sebep olduğu hiperglisemi akut komplikasyonlar ile ölüme yol açabilirken, uzun dönemde gelişen kronik komplikasyonlar ile de yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir(11).

DM Tarih çesi

Diyabet Mellitus ile ilgili ilk tanımlama yaklaşık 3000 yıl önce antik mısırlılar tarafından yapılmıştır. Milattan 200 yıl sonra Cappodocia'lı Areateus hastalığı ilk kez Diabetes kelimesini kullanmıştır (12). Daha sonra Thomas Willis 1675 tarihinde hastaların kan ve idrarındaki tatlılığı keşfedip 'tatlı bal' anlamına gelen Mellitus kelimesini kullanmıştır. Modern zamanlara gelindiğinde Fransız bilim adamı Claude Bernard karaciğer tarafından glikojenezis yapıldığını ve diyabet gelişiminde bunun önemli bir rol oynadığını keşfetmiştir (12). Pankreastaki patolojilerin diyabet gelişimindeki rolünü ise 1889 yılında Avusturyalı bilim adamları Meiring ve Minkovsk keşfetmiştir (13). Sonrasında bu keşif kullanılarak Bantng ve Best tarafından 1921 yılında insülin elde edilip klinik kullanımına başlandı (13). 1955 yılına gelindiğinde ise tolbutamid ve karbutamid oral hipoglisemik ajanlar olarak kullanılmaya başlandı(12).

Epidemiyoloji

DM tüm dünyadaki en yaygın ve en önemli hastalıklardan biridir. Ölüm nedenleri arasında çoğu ülkede ilk beş sebepten birini oluşturmaktadır (2). Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun 2015 yılındaki en güncel verilerine göre dünya genelinde 20-79 yaşlarında olan tahmini 425 milyon yetişkinin DM olduğunu göstermektedir (3). Amerikan ulusal diyabet istatistikleri (NDS) 2014 verilerine göre ABD'de 29,1 milyon diyabet hastası olduğu, genel toplumun %9,3'ünün diyabetli olduğu belirtilmiştir. Dikkat çeken bir nokta da DM hastalığı olanların yaklaşık %27'si, yani yaklaşık 8 milyon Amerikalı ise tanı almamış ve hastalıklarının farkında değildir (14).

2012 yılında sadece ABD içerisinde 86 milyon prediyabetik hasta tespit edilmiştir (15). 2010 yılında dünya genelinde yapılan bir araştırmada 343 milyon kişi (%7.8) prediyabet tanısı almıştır. Güney Doğu Asya'da bu oran %11.4'e kadar yükselmektedir. IDF tarafından 2035 yılında ön görülen prediyabetik kişi sayısı 473 milyon olarak belirlenmiştir (6). Buna ek olarak pek çok çalışma 2040 yılında kadar diyabetik hasta sayısının 642 milyona ulaşacağını göstermektedir. (4). Yani DM yaygınlık oranı %8.8'den %10.4'e çıkmaktadır (4).

TURDEP-II çalışmasında 2010 yılında Türk eriskin toplumunda, yani 20 yaş ve üstü nüfusta DM sıklığının %13.7'ye (yaklaşık 6,5 milyon kişi) ulaştığı görülmüştür. Bunların sadece %54'ünün bilinen diyabet tanısı olup geriye kalan yaklaşık %45 diyabetlinin (yaklaşık 3 milyon kişi) hastalığının farkında olmadığı saptanmıştır. DM tanısı olan hastaların da %64,5'inin kan şekeri regülasyonunun yetersiz olduğu görülmüştür (5).

Bu sonuçlara göre diyabetin 12 yıllık artış hızı %90 gibi ciddi bir rakam olmuştur. Çalışmaya göre Türkiye'deki en yüksek prevalans %18.2 ile Doğu Anadolu'da bulunmuştur. Kadın ve erkekler arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (5).

DM'nin bu hızlı artışında birçok etken beraber rol oynamaktadır. Başlıcaları yaşam süresinin uzaması, sedanter yaşam tarzı, stres, fiziksel inaktivite, genetik faktörler, obezite ve beslenme alışkanlıklarının değişmiş olmasıdır. Tüm bu

nedenlerden dolayı Dünya Sağlık Örgütü DM'yi günümüzün en önemli halk sağlığı sorunlarından biri olarak kabul etmiştir.

Maliyeti

Diyabet ve diyabete bağlı gelişen komplikasyonların neden olduğu sorunlarla yaşayan kişi sayısı her geçen yıl sürekli artmaktadır. Bu durum sağlık hizmetlerinin kullanımının artmasına, işgücükaybınaveuzundönemdenedenolduğukronik öbrek yetmezliği, görme sorunları ve körlük, kardiyovasküler problemler gibi komplikasyonlar sebebiyle büyük bir ekonomik yük meydana getirmektedir (16). Ölçülen ekonomik yüke ek olarak diyabet, yaşam kalitesinin azalması ve diyabetli bireylerin, ailelerinin ve arkadaşlarının naci çekmesinedeniyle toplum üzerindemanevi maliyetlere de sebep olmaktadır(17).

Diyabet sağlık harcamalarının yaklaşık %12'sini oluşturmaktadır (18). Ayrıca bu harcamaların önemli bir kısmını ise diyabet komplikasyonları sebep olmaktadır (16). Diyabetin ekonomik yükünde direkt hastalık nedeniyle yapılan harcamalar (ilaçlar, hastalık takibi ve komplikasyon tedavisi) dışındaki diyabette indirekt ekonomik kayıplarda yaşanmaktadır. Bunlara iş yerine devamsızlık, iş gücü kaybı ve hastalığa bağlı engellilik durumu örnek gösterilebilir (17). Amerikan Diyabet Derneği (ADA)'nin 2012 hesaplamalarına göre 2007 yılında 174 milyar dolar olan diyabetin toplam ekonomik maliyeti, %41 artış göstererek 245 milyar dolara çıktığı düşünülmektedir (17). Diyabetli bireylerin ortalama sağlık harcamaları sağlıklı bireylerle kıyaslandığında yaşvecinsiyet farklılıklarında hesaplamalarda göz önüne alındığında yaklaşık 2,3 kat daha fazla olduğu hesaplanmaktadır (17).

Türkiye'de ise 2008 yılında yaklaşık 4,5 milyar tl olan diyabetin toplam maliyeti 2012 yılında yaklaşık 10 milyar tl olmuştur (18). Bu harcamalarda 2008 yılında tedavi maliyeti 2 milyar tl, ilaç maliyeti 2,5 milyar tl olarak hesaplanmıştır. 2012 yılında ise tedavi maliyeti 5,1 milyar tl'ye, ilaç maliyeti ise 4,9 milyar tl'ye yükselmiştir (18). Ayrıca toplam sağlık harcamalarında diyabetin oranı 2008 yılında %16,4 iken 2012 yılında bu oran %22,6'ya kadar çıkmıştır (18). Diyabet ile ilgili harcamalarda doğrudan hastalığın maliyeti %26 iken diyabetin neden olduğu komplikasyonların maliyeti ise %74 olarak hesaplanmıştır (18).

DSÖ'nün 2016 verilerine göre tüm dünyada diyabet harcamalarının artmaya devam edeceği bununla birlikte az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki diyabet harcamalarının gelişmekte olan ülkelere oranla daha yüksek paya sahip olacağı öngörülmektedir (19).

DMSınıflaması

Tablo 1'de diyabetin sınıflandırması ayrıntılı olarak verilmiştir. Bu tablodaki sınıflandırmaya göre 4 kliniğe ayrılmıştır. Bunlardan üçü yani tip 1 DM, tip 2 DM ve gestasyonel DM (GDM) primer, diğer spesifik diyabet tipleri ise sekonder diyabet türleri olarak bilinmektedir (7).

En temel manada diyabet tip 1 DM ve tip 2 DM olmak üzere iki ana gruba ayrılabilir. Tip 1 DM için 'insüline bağımlı', tip 2 DM için de 'insüline bağımlı olmayan DM' terimleri önceden kullanılmış olsa bile sonradan terkedilmiştir. Patogenez olarak tip 1 DM'de mutlak bir insülin eksikliği mevcutken, tip 2 DM'de insülin sekresyonundaki azalmanın yanı sıra insülin etkisine karşı direnç gelişimi ve glukoz salınımında bir bozukluk söz konusudur. Tip 2 DM hastalarında ilerleyen dönemlerde pankreas beta hücrelerinden insülin sekresyonu iyice azalır ve bu hastalar da aynı tip 1 DM'deki gibi insüline bağımlı hale gelmektedir. Tip 1 DM hastalarında da hipergliseminin önüne geçilemediği durumlarda uzun dönemde tip 2 DM'de ki gibi olaya insülin direnci de katılmaktadır. Bundan dolayı tanımların ve sınıflandırmaların hastalığın patogenezine göre yapılması gerektiği fikri öne çıkmıştır (7).

Geleneksel olarak tip 1 diyabetin, çocuk ve gençlerde akut hiperglisemi veya diyabetik ketoasidoz (DKA) ile başladığı, buna karşılık tip 2 diyabetin erişkinlerde hafif ve nispeten yavaş seyirli olarak başladığı kabul edilse de tanı sırasında bazı olgular bu ayrıma uymaz, bu yüzden mutlak tiplenebilirliği yapılamaz. Genel manada tip 1 DM genç yaşlarda, tip 2 DM ise ilerleyen yaşlarda görülmesine rağmen 30 yaşından sonra tip 1 DM ve adolesanlarda tip 2 DM görülebilmektedir (7).

Tablo 1. DM sınıflandırması

I. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan b-hücre yıkımı vardır) A. İmmüneracılıklı B. İdiyopatik	
II. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)	
III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet	
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri	
A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları) <ul style="list-style-type: none">• 20. Kromozom, HNF-4a(MODY1)▪ 7. Kromozom, Glukokinaz(MODY2)• 12. Kromozom, HNF-1a(MODY3)• 13. Kromozom, IPF-1(MODY4)• 17. Kromozom, HNF-1β(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)• MitokondriyalDNA▪ Kromozom, NeonatalDM(Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu)• Diğerleri B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler <ul style="list-style-type: none">• Leprechaunism• Lipoatrofikdiyabet• Rabson-Mendenhallsendromu• Tip A insülin direnci• Diğerleri C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları <ul style="list-style-type: none">• Fibrokalkul özpankreatopati• Hemokromatoz• Kistikfibroz• Neoplazi• Pankreatit• Travma/pankreatektomi• Diğerleri D. Endokrinopatiler <ul style="list-style-type: none">• Akromegali• Aldosteronoma• Cushingsendromu• Feokromositoma• Glukagonoma• Hipertiroidi• Somatostatinoma• Diğerleri	E. İlaç veya kimyasal ajanlar <ul style="list-style-type: none">• Atipikanti-psikotikler• Anti-viralila çar• β-adrenerjikagonistler• Diazoksid• Fenitoin• Glukokortikoidler• a-İnterferon• Nikotinkasit• Pentamidin• Proteazinhinhibitörleri• Tiyazid grubu diüretikler• Tiroidhormonu• Vacor• Statinler• Diğerleri(Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar) F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları <ul style="list-style-type: none">• Anti insülin-reseptörantikorları• “Stiff-man” sendromu• Diğerleri G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar <ul style="list-style-type: none">• Alströmsendromu• Downsendromu• Friedreich tipi ataksi• Huntingtonkorea• Klinefeltersendromu• Laurence-Moon-Biedlsendromu• Miyotonikdistrofi• Porfiriya• Prader-Willisendromu• Turnersendromu• Wolfram (DIDMOAD) sendromu• Diğerleri H. İnfeksiyonlar <ul style="list-style-type: none">• Konjenital rubella• Sitomegalovirus• Koksaki B• Diğerleri (adenovirus, kabakulak)

Bu sınıflandırmaların dışında DM tanısı konulmamış fakat plazma glukoz değerleri normal değerlerin üzerinde olanlar için de iki farklı tanımlama yapılmıştır. İki durum da hastalığın aşikar olmadığı durumlarda görülen ve diyabet gelişimine zemin hazırlayan durumlardır. Bunlar bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Bu iki durum için de artık prediyabet ifadesi kullanılmaktadır. Bazı hastalarda hem BAG hem de BGT görülmekte ve ikisinin birlikte görülmesi ileride DM gelişme ihtimali açısından yüksek risk oluşturmaktadır. Prediyabetin ayrıca aşikar diyabet gibi komplikasyonlara yol açabileceği, kardiyovasküler hastalıkları için risk oluşturacağı ifade edilmektedir (7, 11, 20).

Etiyoloji ve Patogenez

Diyabet esas olarak çeşitli kalıtsal ve çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan insülin eksikliği ve insülin etkisine karşı gelişen direnç sonucunda ortaya çıkan bir hiperglisemik durumdur. Diyabetin semptomları, bulguları, komplikasyonları da bu hiperglisemik durumun vücutta ortaya çıkardığı çeşitli tepkimelerin, stresin, metabolik değişikliklerin sonucu gelişmektedir. İnsülin eksikliği ayrıca hiperglisemin beta hücre fonksiyonunu bozması ve metabolik durumu kötüleştirmesine bağlı olarak da gelişir. Bu durum da bir kısır döngüye neden olmaktadır (21).

Pankreas beta hücreleri içine glukoz girişi insülin sekreyonunu sağlar. Beta hücrelerinde glukoz girişini sağlayan da GLUT-2 denilen membran taşıyıcısıdır. GLUT-2'yi kodlayan gende bozukluk olması veya yağdan zengin bir diyet uygulanması durumunda glukoz intoleransı geliştiği, insülin salınımının bozulduğu ve diyabet gelişimine yol açtığı çeşitli hayvan deneylerinde gösterilmiştir (22,23).

Tip 1 DM ve Tip 2 DM farklı etiyoloji ve patogeneze sahiptir. Bu sebeple bu konuda ikisini ayrı olarak ele almak gerekir.

Tip 1 DM

Tip 1 DM'de mutlak bir insülin eksikliği vardır ve pankreas beta hücrelerinin otoimmün harabiyetine bağlı insülin sekresyonundaki yetersizliğe bağlı gelişmektedir. Hastalarda hiperglisemi görüldüğü dönemde beta hücrelerindeki harabiyet %80-90'a ulaşır. Pankreasın diğer adacık hücre tipleri beta hücreleri ile

benzer özellikte olmalarına rağmen bilinmeyen bir şekilde otoimmün süreçten korunurlar.

Otoimmün

harabiyetsürecindepatolojikolarakpankreasadacıklarınınlenfositlerleinfiltreolduğu izlenmiştir. Bütün beta hücreleri harab olduktan sonra inflamatuvar süreç durmakta, adacıklar atrofiye olmakta ve immünolojik göstergeler kaybolmaktadır (24). Bu seviyedenonrainsülinyetersizliğiortayaçıkma,hiperglisemigelişmekte,hastalar katabolik sürece girmekte ve insüline bağımlı hale gelmektedirler(25).

Tip 1 DM poligenik bir kalıtım gösterir. Irklara göre tip 1 diabete yatkınlık sağlayan antijen tipi farklılık gösterir. Beyaz ırk için insan lökosit antijeni B8 (HLA B8),HLAB15,HLADR3veHLADR4,zenciirki çnHLADR7,Japonlari çnHLA DR8diyabeteyatkınlıksağlayanantijenlerdir.Genetikyatkınlığıolan çocuktgenelde 5-25 yaşlar arasında viral enfeksiyon, kabakulak, kongenital rubella ve Coxsackie B, diyet, toksinler ve stres gibi farklı tetikleyici faktörlerle pankreasta otoimmün harabiyet geliştiği düşünülmektedir.Fakatbüyük çoğunluğunda otoimmün mekanizmayı başlatan faktörbilinmemektedir.

Tip 1 DM'nin etiolojisindeki en önemli etken otoimmünitedir. Net olarak bilinmeyen bazı faktörlere bağlı olarak otoimmün reaksiyon gelişmekte ve oluşan antikolar beta hücrelerinde harabiyet meydana getirmektedir. Tip 1 DM'de en çok su çanan çevresel faktörler virüsler (coxsackie, rubella, retrovirüs, reovirüs, sitomegalovirüs),ineksütüneerkenmaruzkalmavenitroz ürelerdir.Fakatbukonuda kesinbirkanıtaulaşılmışdeğildir(26,27).Betahücrelerindeharabiyetesebeb olanbu antikolar %85 adacık hücre antikoruuna karşı olmaktadır. Bu hastalarda adacık hücrelerine karşı otoantikorlardan başka daha az miktarda insülin, proinsülin, glukagon, glutamik asit dekarboksilaz (GAD), mikobakteriyel ısı şok proteini 65 ve karboksipeptidaz H proteinlerine karşı otoantikolar saptanmıştır. Genelde hastalarda altta yatan bir otoimmün yatkınlık mevcuttur. Bu sebeple hastalık Graves, Haşimato, Addison gibi otoimmün endokrinolojik hastalığı olanlarda daha fazla görülmüştür (28). Hastaların %65-85'ininde tanı konulduğu sırada ICA (islet cell antibody), IAA (insulin autoantibody) ve anti-GAD yüksek oranlarda saptanmaktadır fakatbuantikolarbetahücrelerindekiharabiyetamamlandığindanegatifleşmektedir (7).

Tip 1 DM hastalarının %90'ında otoimmünite söz konusu iken %10'unda otoimmüniteye dair bulgular yoktur. Otoimmünitenin varlığınagöre Tip 1 DM iki ayrı gruba ayrılmıştır. Otoimmünitenin olduğu sık görülen form Tip 1A, non-otoimmün form Tip 1B şeklinde isimlendirilmiştir(7).

Hastaların yaklaşık %10'unda görülen, idiyopatik tip 1 DM olarak tanımlanan formda hiçbir otoimmünite kanıtı yoktur. Hastalığın genetik bir bozukluk sonucu geliştiği düşünülse de şimdiye kadar tanımlanabilmiş net bir genetik anomali yoktur. Otoantikorlar negatif saptanmakta, etiyolojisi bilinmemekte ve ve HLA ilişkisi gösterilememiştir (29).

Tip 1 DM'nin genetik tanımlanmasında en çok kullanılan genler Class 2 HLA genleridir. Tip 1 DM için en spesifik olan genetik pozitiflik HLA DQs'tir. En sık olarak ise HLA DR3 ve HLA DR4 pozitifliği saptanmaktadır. Tip 1 DM'de yaklaşık %95 oranında HLA DR3 ve HLA DR4 pozitifliği görülmektedir. HLA DR2'nin ise Tip 1 DM'ye karşı koruyucu olabileceği düşünülmektedir (30).

Tip 1 DM'nin görülme yaşı genel olarak 30 yaş altındadır. 6 yaş civarı, puberte (13 yaş civarı) ve geç adolesan (20 yaş civarı) dönemlerinde hastalığın görülme sıklığında üç pik görülmektedir. Çocukluk çağı (<15 yaş) tip 1 DM'ye yakın oranda görülen ve latent otoimmün diyabet (LADA) olarak adlandırılan otoimmün DM ileri yaşlarda da (>20 yaş) görülebilmektedir (11).

Tip 1 DM'nin erken dönemlerinde hiperglisemiye bulgusu olarak noktüri, poliüri, polidipsi, yorgunluk, ağız kuruluğu gibi semptomlar görülebilir. Tanısı konulamamış ve tedavisi gecikmiş hastalarda ketoasidoz bulguları da ortaya çıkabilir. Bu dönemde beta hücre rezervi de azalmıştır. Açlık C-peptid düzeyleri 0.5 ng/mL'nin üzerindedir. Klinik semptomların tam olarak yerleştiği dönemde beta hücre rezervleri çok düşüktür (C-peptid <0.1 ng/mL) ve otoantikör titreleri azalır hatta tamamen negatifleşebilir (29).

Hastaların mutlak insülin ihtiyacı vardır ve glisemi ayarı güçtür. Ketoasidoz, hipoglisemigibi akut komplikasyonlar tip 2 DM'yegöredahafazla izlenmektedir. Uzun dönemde mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar gelişir. Tip 2 DM'de olduğugibi önemli komplikasyon nefropatisonrasındakronik böbrek yetmezliği (KBY) gelişmesidir. Hastaların yaklaşık %50' sinde ölüm nedeni diyabetik nefropatidir(29).

Tip 2DM

Tip 2 DM oluşumunun en önemli belirleyicisi insülin direncidir. Genelde hastalığın belirmesinden yıllar önce ortaya çıkar ve giderek belirginleşir. İnsülin direncinde hastaların büyük bir kısmında genetik yatkınlık görülmektedir. İnsülin direncinin yanında hepatik glukoz üretiminde artış, glukagon salınımında artış, insülin salınımında azalma ve ilerleyen dönemlerde beta hücrelerinde insülin rezerv yokluğu ortaya çıkmaktadır. Tüm bu etkenlerin sonucu olarak plazmadaki serbest yağ asitleri artar, proinflamatuar sitokinler artar, kas hücrelerine glukoz geçişi azalır, hepatik glukoz üretiminde artış olur ve hiperglisemi gelişir(31).

Yeterli rezerve sahip olan pankreas hastalığın başlangıcında insülin salınımını arttırarak hipergliseminin önüne geçse bile aşırı insülin salınımı bir müddet sonra pankreas beta hücrelerinde atrofiye neden olmaktadır. Sonuçta insülin salınımı azalır ve tabloya insülin yetersizliği de eklenmektedir (31). Genelde tip 2 DM tanısı konulduğunda hastaların pankreas beta hücre fonksiyonunun %50'si kaybolmuştur (32).

Tip 2 DM gelişiminin çevresel faktörler, beslenme alışkanlıkları ve fiziksel aktivite ile olan ilişkisi birçok çalışmayla ortaya konmuştur. Örneğin ABD'de son 20 yılda ciddi tip 2 DM hasta artışı ortaya çıkmış olup bu artış ayrıntılı incelenmiştir. Sonuç olarak bu artışın en çok kilo artışı olan, fiziksel aktivitesi azalmış olan kişilerde görüldüğü saptanmıştır (33, 34). Obezitenin yakın ilişkisi ortaya konmuş olsa da patogenezi tam aydınlatılmış değildir. Obez bireylerin plazma serbest yağ asidi düzeyleri normal popülasyona göre yüksektir. Yüksek serbest yağ asidi düzeyleri de insülin salınımını ve insülin kaynaklı glukoz alımını bozmaktadır. Bu durum da diyabet gelişimi için bir zemin oluşturmaktadır (35). Ayrıca çeşitli faktörlerde ortaya çıkan bozuklukların da (beta-3 adrenerejik reseptörlerdeki bozukluk gibi) insülin duyarlılığında azalma yaptığı ve sonuç olarak insülin direncine neden olduğu düşünülmektedir (36).

Tip 2 DM patogenezinden sorumlu tutulan bir faktör de adacık amiloid polipeptid (amilin) denilen bir proteindir. Amilin insülin salınımı sırasında beta hücrelerinden salınan bir protein olup tip 2 DM hastalarında konsantrasyonu artmaktadır. Bu proteinin yüksek düzeylerinin endojen insülin sekresyonuna engel olduğu gösterilmiştir (37, 38).

Tip 2 DM’de güçlü bir genetik yatkınlık söz konusu olduğu için aile öyküsü diyabet gelişimi açısından bir risk faktörüdür. Tip 2 DM tanısı olanların %39’unda en az bir ebeveyninde de tip 2 DM tanısının olduğu gösterilmiştir. Ayrıca tek yumurta ikizlerinde bir kardeşte görülmesi halinde diğer kardeşte de %90 olasılıkla tip 2 DM hastalığı görülmektedir (39,40). Tip 2 DM’de deroloynayan genetik faktörler daha çok poligenik formda olsa da single nükleotid polimorfizm (SNPr)’lerin de tip 2 DM riskini yükselttiği gösterilmiştir. Tip 2 DM hastalığı gelişiminde rol oynadığı bilinen 40’tan fazla genetik geçiş mevcuttur (41, 42).

Tip 2 DM gelişimindeki önemli faktörlerin insülin direncinde en büyük rolü kas, karaciğer ve yağ dokusu oynamaktadır. Hedef dokulardaki reseptörlerine bağlanan insülin tirozin kinazı aktive eder. Tirozin kinazın aktifleşmesi ile ikincil haberciler defosforilasyon ve fosforilasyon ile glukoz metabolizmasında rol oynayan bir dizi reaksiyonu aktifleştirmiş olur. İnsülin direncinde tirozin kinazın aktivasyonu bozulduğu için bu reaksiyonların aktifleştirilmesinde aksama meydana gelmektedir. İnsülin direnci dokular düzeyinde olduğu gibi hücresel düzeyde de görülmektedir. Hücresel düzeydeki insülin direnci pre-reseptör, reseptör veya post-reseptör düzeyde meydana gelebilmektedir. Örneğin kas dokusundaki insülin direnci postreseptör düzeyinde meydana gelmektedir (43).

Normalde insülinin etkisiyle fazla glukoz karaciğerde hepatik glukojen olarak depolanır ve glukoneogenez suprese edilmektedir. Tip 2 DM’de karaciğerin insüline duyarlılığı azaldığı için glukoneogenez baskılanamaz ve glukoz salınımında artış olur. Sonuç olarak açlık ve postprandial kan şekeri yükselmiş olur (24).

İnsülin direncinin adipositlerden salgılanan leptin, adiponektin, adipokin, rezistin gibi maddelerle de ilişkili olabileceği gösterilmiştir (44-46). Bu nedenle lipid metabolizmasının insülin direnciyle yakın bir ilişkisi vardır. Hormon duyarlı lipaz yağ dokusunda, trigliseritleri (TG) esterleşmemiş yağ asit ve gliserole parçalayan bir

enzimdir. Bu enzim insülin tarafından inhibe edilmektedir. Böylece plazmada yağ asitlerinin artışı engellenmiş olur ve yağ dokusunda depo edilmesi sağlanır. İnsülin direnci varlığında ise bu enzim inhibe edilmez, plazma yağ asitlerinde artış olur ve bu da hipergliseminin daha fazla derinleşmesine neden olur(43).

Tanı Kriterleri

DM, kronik ve progresif seyirli bir hastalıktır ve DM tedavisi ömür boyu sürdüğü için tanının kesinliğinden emin olmak gereklidir. On yıllar boyunca diyabet teşhisi, açlık plazma glukozuna (APG) ve 75 g OGTT kriterlerine dayanmaktaydı. Daha sonra HbA1c'de tanı kullanılmaya başlandı. HbA1c, 2-3 aylık bir zaman boyunca ortalama kan şekeri düzeylerini yansıtan ve kronik hiperglisemiye gösteren yaygın olarak kullanılan bir diyabet belirteçidir (47).

DM tanı kriterleri

Tablo 2. DM ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri (TEM DM klavuzu, 2018)

	AşıkardM	İzoleBAG	İzoleBGT	BAG, BGT	DM Riski Yüksek
APG (≥8 saatlıkta)	≥126mg/dl	100-125 mg/dl	<100mg/dl	100-125 mg/dl	
OGTT 2.st PG (75 gglukoz)	≥200mg/dl	<140mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları				
A1C	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)				%5.7-6.4 (39-46 mmol/mol)

DM tanısı aşağıdaki 4 kriterden birinin varlığında konulabilir;

1. Açlık plazma glukozunun (en az 8 saatlik açlık) iki kez ≥126 mg/dl olması

2. Herhangi bir zamanda bakılan plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl saptanması ve beraberinde DM semptomlarının (poliüri, polidipsi, kilo kaybı) bulunması
3. 75 gr OGTT testinde 2.saat plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl saptanması
4. HbA1C'nin $\geq 6,5$ olması

DM tanısı konulamayan ama plazma glukoz değerleri normalin üstünde olanlar için de aşağıdaki kriterler geçerlidir;

1. Açlık plazma glukozu 100-126 mg/dl aralığında ve 75 gr OGTT testinde 2.saat plazma glukozu < 140 mg/dl ise hasta izole bozulmuş açlık glukozu (BAG) grubuna girer.
2. Açlık plazma glukozu < 100 mg/dl ve 75 gr OGTT testinde 2.saat plazma glukozu 140-200 mg/dl aralığında ise hasta izole bozulmuş glukoz toleransı (BGT) grubuna girer.
3. Açlık plazma glukozu 100-126 mg/dl aralığında ve 75 gr OGTT testinde 2.saat plazma glukozu 140-200 mg/dl aralığında ise hasta BAG + BGT grubuna girer ve bu durum DM gelişimi için yüksek risk olarak kabul edilir.

Çok sayıda diyabet semptomlarının bulunduğu durumlarda diyabet tanısının daha sonraki bir gün tercihen aynı veya farklı bir yöntemle doğrulanması gerekmektedir. Eğer başlangıçta iki farklı test yapılmış ve test sonuçları uyumsuz ise sonucu eşik değerin üstünde çıkan test tekrarlanmalı ve sonuç yine aynı şekilde diyagnostik ise diyabet tanısı konulmalıdır(7).

Tanı 75 gr glukoz ile yapılan standart OGTT, 8 saatlik açlık sonrası bakılan açlık plazma glukozuna göre daha yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre açlıkta kapiller tam kanın glukoz düzeyi venöz plazmadaki düzeye eşittir, ancak toklukta kapiller kanda glukoz düzeyi plazmadakinden yaklaşık olarak %11 daha düşük kabul edilmektedir(7).

Standardizasyonundaki sorunlar ve tanı eşliğindeki belirsizlik sebebiyle, glikozillenmiş hemoglobin A1c (HbA1c: A1C)'nin diyabet tanı aracı olarak kullanılması uzun yıllar önerilmemiştir. Son yıllarda tüm dünyada standardizasyonu yönündeki çabalar ve prognostik önemi nedeniyle kanıtların artması sonucunda, A1C'nin diyabet tanısı için kullanılması kabul edilmiştir. Uluslararası Klinik

Kimyacılar ve Laboratuvar Tıbbi Federasyonu (IFCC: International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine), ADA, Avrupa Diyabet Çalışmaları Derneği (European Association for the Study of Diabetes: EASD) ve IDF'in oluşturduğu Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi, diyabet tanısı için A1C kesim noktasını %6.5 (48 mmol/mol) olarak belirlemiştir (7).

Glukoza enzimatik olmayan reaksiyon ile bağlanmış hemoglobin yüzdesini ölçen HbA1c ölçümünden 10-12 hafta öncesine kadar olan glukoz düzeyinin önemli bir belirteçidir. Test sonucunun \geq %6.5 olması diyabet varlığını düşündürürken, <%6.5 olması diyabet varlığını dışlamaz. Ancak HbA1c seviyelerinin ortalama plazma glukoz düzeyini tam olarak yansıtmayabileceği anormal hemoglobin düzeyi olan veya eritrositleri hızlı yıkıma uğrayan bireylerin de unutulmaması gerekir (48).

Tip 1 DM tanısı

Tip 1 diyabet akut hiperglisemik semptomlarına (poliüri, polidipsi, polifaji veya iştahsızlık) ek olarak rastgele alınan kan örneğinde glukoz >200mg/dl olması ile akla getirilir (51). Tip 1 DM pankreas β hücrelerinin otoimmün yıkımı sonucu oluşması nedeniyle hastalarda Anti GAD, tirozin fosfataz IA-2 (Islet antigen 2), IA-2 β (Islet antigen 2 β) ve ZnT8 (Zinc Transporter 8 Antibody) gibi otoantikorlardan bir veya birden fazlasının olması tanıyı destekler (49).

Hastalık genelde semptomatik ve akut başlangıçlı olarak ortaya çıkar. Klasik belirtiler poliüri, polidipsi ve polifaji olarak ortaya çıkar. Hiperglisemiden dolayı idrarlasıvı kaybı meydana gelir. Ayrıca halsizlik ve fazlayemeyemeyen kilo kaybı ortaya çıkabilir. Ketoasidoza bağlı bulantı, kusma, karın ağrısı, dehidratasyon, bilinç bulanıklığı ve koma ilk belirtiler olabilir. Küçük çocuklarda enürezis diyabetin ilk bulgusu olabilir ve ardından diğer belirtiler günler ve haftalar içinde ortaya çıkabilir. Genellikle bu süre bir aydan kısa süre içinde olur. Daha sonra mevcut metabolik bozukluk artarak kusma, kusma, solunumu, hava açlığı, ağızda aseton kokusu, karın ağrısı, dehidratasyon, bilinç bulanıklığı ve sonuçta komatoblosuylakliniğegeler. Tip 1 DM olguları yanlışlıkla karın hassasiyetene bağlı akut karın ya da hiperpne nedeniyle pnömoni tanısı alabilir (50).

GDM tanı kriterleri

Gestasyonel diyabetin araştırılması amacıyla geleneksel olarak iki aşamalı tanı yaklaşımı kullanılmaktadır. Günümüzde 'iki aşamalı' tanı yaklaşımının yanı sıra 'tek aşamalı' tanı yaklaşımı da giderek yaygınlaşmaktadır.

Gestasyonel DM için geçerli tanı kriterleri yapılan OGTT testi açısından farklılık göstermektedir;

- Tek aşamalı tanı yaklaşımında gebeliğin 24.-28.haftalarında yapılan 75 gr OGTT testinde aşağıdaki kriterlerden herhangi birinin olması tanıyı koydurmaktadır;

1. Açlık plazma glukozu ≥ 92 mg/dl olması
2. 1.saat plazma glukozunun ≥ 180 mg/dl olması
3. 2.saat plazma glukozunun ≥ 153 mg/dl olması

- İki aşamalı tanı yaklaşımında ise öncelikle gebeliğin 24.-28.haftalarında 50 gr OGTT testi yapılır. 50 gr OGTT testinde 1.saat plazma glukozu ≥ 140 mg/dl saptanması durumunda 100gr OGTT testine geçilir. 100 gr OGTT testinde aşağıdakilerden ikisinin varlığı gestasyonel DM tanısını koydurmaktadır;

1. Açlık plazma glukozu ≥ 95 mg/dl olması
2. 1.saat plazma glukozunun ≥ 180 mg/dl olması
3. 2.saat plazma glukozunun ≥ 155 mg/dl olması
4. 3.saat plazma glukozunun ≥ 140 mg/dl olması

Ayrıca 50gr OGTT testinde 1.saat plazma glukozunun > 180 mg/dl saptanması durumunda OGTT yapılması gerek kalmamakta ve hasta GDM kabul edilerek buna göre takip ve tedavisi yapılmalıdır (7). Tablo 3'te gestasyonel DM tanı kriterleri özet halinde verilmiştir.

Tablo 3. Gestasyonel DM tanı kriterleri (TEMD DM klavuzu, 2018)

	APG	1.st PG	2.st PG	3.st PG
İki aşamalı test				
İlk aşama	50 gr OGTT		≥140	
İkinci Aşama	100 gr OGTT (en az 2patolojik değer tanı koydurur.)	≥95	≥180	≥155 ≥140
Tek aşamalı test				
75 gr OGTT (en az 1 patolojik değer tanı koydurur)	≥92	≥180	≥153	

GDM tanısında hangi testin kullanılması gerektiği konusunda net bir görüş yoktur. Tanı için iki test de kullanılabilir. TEMD, jinekoloji camiası tarafından da benimsenen iki aşamalı tanı yaklaşımının sürdürülmesini önermekle birlikte, kolay uygulanması, GDM tanısının standardizasyon getirmesi ve glukoz kesim noktalarının doğrudan fetusun komplikasyonlarına dayanarak belirlenmesi sebebiyle, alternatif olarak 75 gr glukozlu OGTT'nin de GDM tanısında kullanılabileceğini belirtmektedir(7).

Prediyabet tanı kriterleri

Diyabet tanı kriterlerini karşılamayan ancak plazma glukoz düzeyleri normalden yüksek olan durumlar için 'Prediyabet' terimi kullanılmaktadır. BGT ve BAG daha önce latent diyabet ve sınırda diyabet olarak tanımlanmış olsa da bu tanımlamalar terkedilmiştir. Her iki durumda da artık prediyabetifadesi kullanılmaktadır.

APG 100-125 mg/dl arasında olması, 75 gr OGTT 2. saat plazma glukozu 140-199 mg/dl arasında olması veya HbA1C değerinin %5,7-6,4 düzeyinde olması durumlarından birinin varlığı ile hastaya prediyabet tanısı konulmaktadır (51).

Tablo 4. Türkiye Diyabet Vakfı'na göre prediyabet tanı kriterleri, kriterlerden en az birinin varlığı tanı için yeterlidir (51).

Açlık plazma glukozu	100-125 mg/dl
OGTT 2. Saat plazma glukozu	140-199 mg/dl
HbA1C	%5.7-6.4

Tedavi

DM tedavisinde hedef plazma glukozunu optimal düzeyde tutmak ve hastaya olabilecek akut ve kronik komplikasyonlardan korumaktır. Her zaman için ilke yaşamı yaşam tarzı değişiklikleri oluşturmaktadır. Diyet ve egzersiz ile çoğu zaman yeterli metabolik kontrol sağlanabilmektedir. Yeterli kontrol sağlanamayanlarda da ilaç gereksinimini ciddi düzeyde azaltmaktadır. Bu yüzden yeni tanı DM veya prediyabet hastalarında medikal tedaviden önce kesinlikle yaşam tarzı değişiklikleri ile tedavi denenmelidir. Bunun için hasta eğitilmiş bir hemşire ve diyetisyen tarafından eğitilmelidir.

Glisemik hedefler

Glisemik hedef hastadan hastaya değişiklik göstermektedir. Yaşam beklentisi düşük, diyabet süresi uzun, tekrarlayan ciddi hipoglisemi atakları, eşlik eden mikro-makrovasküler komplikasyonlar ve yaşlı hastalıkları var ise yavaş yavaş diyabet kontrolü uzun süredir kötü ise daha esnek glisemik kontrol hedefleri tercih edilmelidir (7). Tablo 5'te TEMD'in glisemik kontrol hedefleri verilmiştir.

Tablo 5. Glisemik kontrol hedefleri (TEMD DM klavuzu, 2018)

	Hedef	Gebelikte
A1C	$\leq 7\%$ (≤ 53 mmol/mol)	$6-6.5\%$ (42 -48 mmol/mol)
APG ve öğün öncesi PG	80-130 mg/dl	70-100 mg/dl
Öğün sonrası 1.st PPG	-	<140 mg/dl (tercihen <120 mg/dl)
Öğün sonrası 2.st PPG	<160 mg/dl	<120 mg/dl

(A1C: HbA1c, APG: Açlık plazma glukoz, 1.st PPG ve 2.st PPG: 1.st ve 2.st postprandiyal plazma glukoz.)

Puberte öncesi çocuklarda glisemik hedefler pediatrik endokrinoloji otoritelerinin önerilerine uygun olarak, hipoglisemi (özellikle gece) riskini en aza indirecek şekilde belirlenmelidir.

- Okul öncesi çocuklarda(0-6yaş)açlıkveöğünöncesi plazmaglukozu(PG) 100-180 mg/dl, gece PG 110-200 mg/dl ve A1C %7.5-8.5 (58-69 mmol/mol)
- İlkokul çağındaki çocuklarda (8-12 yaş) açlık ve öğün öncesi PG 90-180 mg/dl, gece PG 100-180 mg/dl ve A1C <%8.0 (<64mmol/mol)

Adolesanlarda (13-18 yaş) erişkinlerdekine yakın glisemik hedeflere ulaşılmalıdır(açlıkveöğünöncesiPG80-120mg/dl,gece90-130mg/dl,öğünsonrası 2.st PG <150 mg/dl ve A1C %6.5-7.0; 48-53 mmol/mol)(7).

İleri yaştaki kişilerde, 10 yıllık yaşam beklentisi düşük, diyabet süresi uzun, hipoglisemi riski yüksek, uzun süredir kontrolsüz diyabeti olan, diyabete bağlı ilerlemiş komplikasyonları olan ve eşlik eden hastalıkları olan diyabetlilerde sıkı metabolik kontrol önerilmemektedir (7). Örneğin A1c hedefi hastanın yaşı, yaşam beklentisi ve komorbid hastalıkları göz önüne alınarak %7.1-8.5 aralığında hedeflenebilir (7).

Gebelik planlayan diyabetli kadınlarda hedef A1C, pre-konsepsiyon döneminde %6.0-6.5 (42-48 mmol/mol) olmalıdır (7).

Hasta eğitimi

DM tedavisinin vazgeçilmez bileşenlerinden biri eğitimidir. Tedavinin ilk aşamasıdır. Hastanın DM hakkında detaylı bilgilendirilmesi tedavi şansını arttıracaktır. Kısa ve uzun dönem komplikasyonları bilmesi, tedavi yöntemlerini, hipoglisemi-hiperglisemi durumlarını bilmesi hastalarda tedaviye olan ilgi, uyum ve güveni arttıracaktır. Bu eğitimin yeterli vakit ayrılarak bu konuda uzman biri tarafından verilmesi gerekmektedir. Tedavinin ilk ayağını oluşturacağı için üzerinde dikkatlice durulmalıdır.

Beslenme tedavisi

Beslenme tedavisi olmadan yapılan DM tedavisinin başarısız olması kaçınılmazdır. Glisemik durum tamamen beslenme ile ilgili olduğu için diyet glisemik kontrolü sağlamada çok büyük öneme sahiptir. Özellikle yeni tanı almış ve daha diyabet tanısı almamış olan prediyabet hastalarında diyet ve yaşam tarzı

değişiklikleri ile yeterli glisemik kontrol sağlanabilir. Bu sayede hasta ilaç bağımlılığından kurtarılabilir. Hastalar ilk tanı anında ve takiplerde aralıklı olarak bu konuda uzman biri tarafından eğitim almalıdır.

Amerikan Diyetisyenler Derneği ve ADA, tip 1 ve tip 2 diyabetlilerin tanıyı izleyen ilk bir ay içinde, GDM olgularının ise tanıyı izleyen ilk hafta içinde bir diyetisyene (mümkünse diyabet ekibinde bulunan bir diyetisyene) sevk edilmesini önermektedir (7).

Tıbbi beslenme tedavisi, A1C düzeylerinde tedavide kullanılan çoğu ajanlarla benzer şekilde, tip 1 diyabetlilerde yaklaşık %1 (%0.3-1 aralığında), tip 2 diyabetlilerde %0.5-2 civarında (%0.5-2.6 aralığında) azalma sağlayabilir. Tıbbi beslenme tedavisi ile hiperlipidemisi olan bireylerde yağ alımı %5-8, doymuş yağ alımı %2-4 ve enerji alımı 232-710 kkal azalmakta ayrıca trigliserid düzeyleri %11-31, LDL- kolesterol düzeyleri %7-22, ve total kolesterol düzeyleri %7-21 oranında azalmaktadır. Prediyabetli bireylerde, tıbbi beslenme tedavisi ile 12 hafta sonunda ılımlı ağırlık kaybı ile birlikte diyabet risk puanı ve A1C düzeylerinde azalma sağlandığı gösterilmiştir (7).

Egzersiz

Düzenli fiziksel aktivite insülin direncini azaltır ve yüksek riskli kişilerde tip 2 diyabeti önler. Diyabette fiziksel aktivite/egzersizin kan glukoz regülasyonu, kan basıncı kontrolü, dislipidemi, kilo kaybı üzerine olumlu etkileri vardır. Kaybedilen kilonun korunmasına yardımcı olur ve yaşam kalitesini artırır. Uygun olan her hastaya mutlaka önerilmelidir (7).

Diyabetlilerde daha ziyade aerobik egzersizler (tempolu yürüme, koşma, yüzme) ve kas gücünü artırmak için rezistans (direnç) egzersizleri önerilir. Günde en az 30 dk, haftanın en az 5 günü hafif tempolu yürüyüş TEMD'in önerdiği egzersiz tipidir. Ancak özellikle tip 1 DM ve insülin tedavisi alan tip 2 DM hastalarına hipoglisemi konusunda önceden bilgi verilmelidir. Egzersiz sırasında yanlarında acil durumlarda kullanılacak glukoz içeriği yüksek (meyve suyu, çikolata, şeker vs) besinler bulundurmaları önerilmelidir (7).

Aşağıdaki durumlarda egzersiz yapılması sakıncalı olabilir:

- PG düzeylerinin ayarsız olması
- Hipoglisemiden habersizlik (hypoglycemia unawareness)
- Aktif KVH
- Duyu kaybına yol açan ağrı nöropati
- Proliferatif retinopati (zorlayıcı egzersizler kontrendikedir)
- Vitrekanaması

Oral antidiyabetik ajanlar

Oral antidiyabetik ilaçlar (OAD), tip 2 diyabette tıbbi beslenme tedavisi ve fiziksel aktiviteye ek olarak kullanılması önerilir. OAD'ler tip 1 diyabet ve gebelikte kullanılması önerilmez (52).

Başlıca oral antidiyabetik ajanlar;

- **İnsülin salgılatıcı (sekretogog) ilaçlar:** Bu grupta sulfonil üreler ve glinidler bulunmaktadır. Sulfonil üreler ve glinidler pankreasta insülin salınımını artırır. Sulfonil ürelerin etkisi glinidlere göre daha uzundur. Sulfonil üreler; glipizid, glüklazid, glimepirid, glibenklamid vb. gibi ikinci kuşak sekretogog ajanlardan oluşur. Glinidler; nateglinid, repaglinid gibi kısa etkili sekretogog ajanlardan oluşur.
- **İnsülin duyarlılaştırıcı ilaçlar:** Bu grupta metformin ve tiazolidindionlar yer almaktadır. Metformin, karaciğerde artan glukoneogenezi inhibe eder, kas glukoz uptake'ini artırır, barsaktan glukoz absorpsiyonunu azaltır, insülin duyarlılığını artırır. Ayrıca hipoglisemi riskinin düşük ve kilo açısından nötr olması ya da hafif kilo kaybı sağlar. Tiazolidindionlar grubundan ülkemiz piyasasında sadece pioglitazon vardır. Periferik dokularda özellikle kas, karaciğer ve yağ dokusunda insülin direncini azaltır, insüline duyarlılığı ise kısmen artırır.
- **Alfa glukozidaz inhibitörleri:** Bu grupta yer alan ilaçlardan, ülkemiz piyasasında sadece akarboz vardır. Bağırsaklarda karbonhidatların sindirimini yavaşlatır ve absorpsiyonunu geciktirir. Başlıca avantajları; tokluk kan glukozunu azaltması, hipoglisemi riskinin az olması, kilo açısından nötr olması ve sistemik etkilerinin olmamasıdır.

- **İnkretin-bazlı ilaçlar:** Bu gruptaki inkretin mimetik glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1A) ve inkretin artıran dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri (DPP4-İ) vardır. İnkretin hormonları taklit etmek ya da inkretinlerin degradasyonunu inhibe etmek amacıyla geliştirilmiştir. GLP-1A grubundaki ilaçlardan eksenatid, liraglutid ve liksisenatid ülkemizde mevcuttur. GLP-1 reseptörleri üzerinden pankreas b-hücrelerinin glukoz duyarlılığını artırır, a-hücreleri üzerinden glukagon sekresyonunu baskılar. Sonuç olarak gastrik boşalmayı geciktirir ve tokluk hissini artırır. İnsülin salınımını glukoz bağımlı olarak artırdıkları için, bu grup ilaçlarla hipoglisemi riski çok azdır. DPP4 inhibitörlerini sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, linagliptin ve alogliptin oluşturur. DPP4'ü inhibe ederek; insülin sekresyonunu glukoz bağımlı olarak artırır, glukagon sekresyonunu azaltır. Bu grup ilaçlar, kilo açısından nötr etkilidir ve hipoglisemi yapıcı yan etkileri yoktur.
- **Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri:** Bu gruptaki ilaçlardan dapagliflozin ve empagliflozin ülkemizde bulunan formlarıdır. Bu grup ilaçlar, renal proksimal tubuluslarda SGLT-2 inhibisyonuna yol açarak, böbrekte glukoz reabsorpsiyonunu azaltır ve idrardan glukoz atılımını artırır. İnsülin bağımsız olarak etki gösterdiklerinden, diyabetin herhangi bir aşamasında kullanılabilir. Kilo kaybı (yaklaşık 2 kg), hipoglisemi riskinin az olması ve bir miktar kan basıncını 2-4 mmHg düşürmesi avantajlarıdır (1,53).

Bu ilaçlardan monoterapi de mutlaka ilk basamak uygun hastada metformin olmalıdır. Kombinasyon tedavisi ise hastaya uygun olarak seçilmelidir. Hastanın yaşı, komorbid hastalıkları, alışkanlıkları, kilo durumu göz önünde bulundurularak seçim yapılmalıdır (7).

İnsülin tedavisi

Tip 1 diyabette vücudun fizyolojik insülin sekresyonunu taklit etmek için, gestasyonel diyabet ve tip 2 diyabette ise insülin desteğine ihtiyaç duyulduğu durumlarda hastaya insülin tedavisine başlanır. Ayrıca LADA (Latent Autoimmune

Diabetes of Adults) olguları ve hiperglisemik aciller, diyabetik ketoasidoz (DKA), hiperozmolar hiperglisemik durum(HHD), yine insülin tedavisi kullanılır (1).

Tip 2 Diyabette İnsülin Endikasyonları

- Klasik tip 1 diabetes mellitus ve LADA olguları
- Aşağıdaki bazı durumlarda tip 2 diabetes mellitus tanısı olan hastalarda insülin tedavisine geçilmesi önerilir:
 - İnsülin dışı anti-hiperglisemik ilaçlar ile metabolik kontrol sağlanamaması
 - Aşırı kilokayı
 - Ağır hiperglisemik semptomlar
 - Hiperglisemik aciller (DKA,HHD)
 - Akut Mİ
 - Akut, ateşli ve sistemik hastalıklar
 - Major cerrahi operasyonlar
 - Gebelik ve laktasyon
 - Ağır karaciğer ve böbrek yetersizliği
 - İnsülin dışı antihiperglisemik ilaçlara alerji ve ağır yan etkiler
 - Klinik olarak ciddi insülin rezistansı
 - Uzun süreli yüksek doz kortikosteroid kullanımı
- Diyet ile kontrol altına alınamayan GDM

İnsülin Tipleri

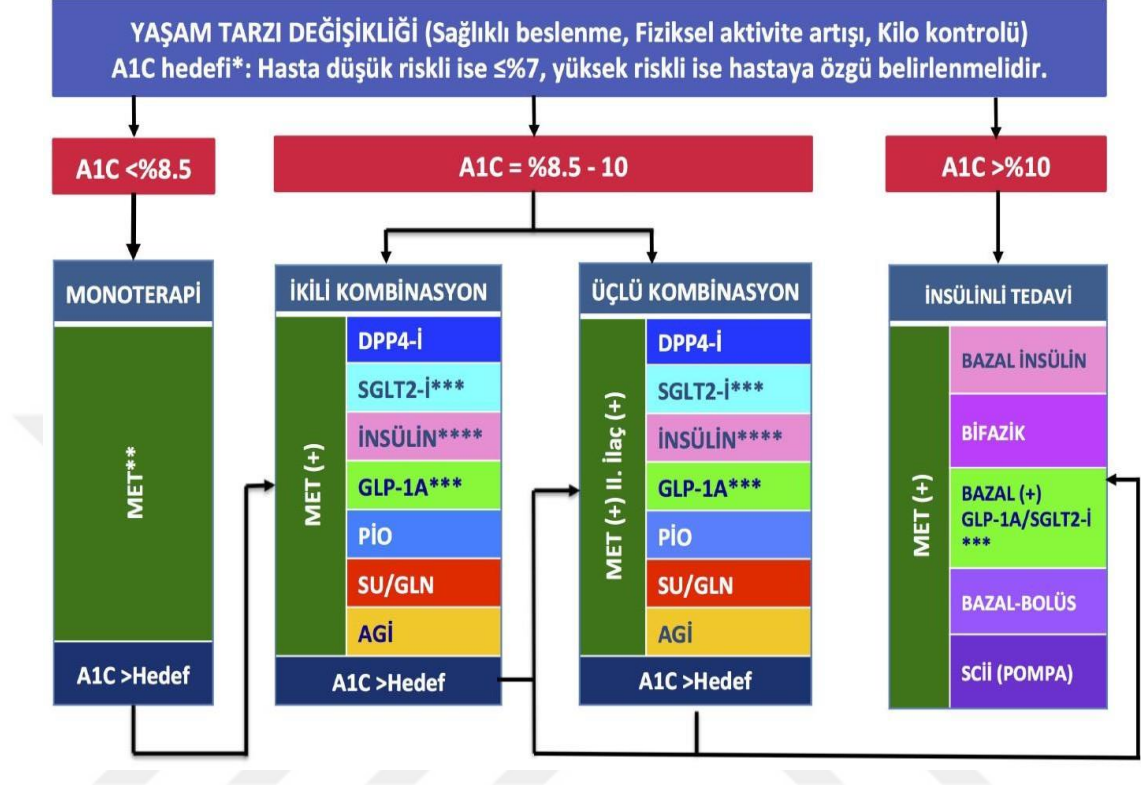
Ülkemizde kullanılmakta olan insülin preparatları ve etki profilleri Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6 İnsülin tipleri ve etki profilleri (TEMD DM klavuzu, 2018)

İnsülin tipi	Jenerik adı	Etki başlangıcı	Pik etki	Etki süresi
Kısa etkili (Human regüler)	Kristalize insan insülin	30-60 dk	2-4 st	5-8 st
Hızlı etkili (Prandiyal analog)	Glulisin insülin Aspart insülin Lispro insülin	15 dk	30-90 dk	3-5 st
Orta etkili (Bazal human NPH)	NPH insan insülin	1-3 st	8 st	12-16 st
Uzun etkili (Bazal analog)	Glargin insülin Biyobenzer glargin insülin Detemir insülin	60-90 st	Piksiz	20-26 st
Ultra uzun etkili (Bazal analog)	Degludec insülin Degludec insülin U-200 Glargin insülin U-300	2 st 2 st 6 st	Piksiz Piksiz Piksiz	40 st 40 st 30 st
Hazır karışım analog (Lispro + NPL)	%25 insülin lispro + %75 insülin lispro protamin %50 insülin lispro + %50 insülin lispro protamin	10-15 dk	Değişken	10-16 st
Hazır karışım human (Regüler + NPH)	%30 kristalize + %70 NPH insan insülin	30-60 dk	Değişken	10-16 st
Hazır karışım analog (Aspart + NPA)	%30 insülin aspart + %70 insülin aspart protamin %70 insülin aspart + %30 insülin aspart protamin %50 insülin aspart + %50 insülin aspart protamin	10-15 dk	Değişken	10-16 st
Hazır karışım analog (Aspart + Degludec)	%30 insülin aspart + %70 insülin degludec	10-15 dk	Değişken	40 st

Verilecek insülin tedavisi hastaya göre bireyselleştirilmelidir. Hastanın kan şekeri takipleri en önemlisidir. Bazal veya karışım insülin ilk basamak olarak seçilebilir. Gereklik halinde bazal-bolus tedaviye geçilebilir. İnsülin tedavisi için hastanın mutlaka bu konuda eğitim alması, özellikle hipoglisemi konusunda bilgilendirilmesi gerekmektedir (7).

Aşağıda şekil 1’de TEMD tedavi algoritması verilmiştir. Bu algoritmaya göre uygun tedavi hastaya göre kişiselleştirilmelidir.



Şekil 1. Tip 2 diyabette tedavi algoritması (TEMD DM klavuzu, 2018)

*Tedavi değişikliği için A1C > %7 veya bireysel hedefin üstünde olmalı. **Monoterapide MET tercih edilir, MET kontrendike/ intolerans varsa diğer bir OAD başlanabilir. ***Bazal insülin tercih edilmeli, SU/GLN ile verilmemek koşulu ile, bifazik insüline de başlanabilir. (MET: Metformin, OAD: Oral antidiyabetik, DPP4-İ: Dipeptidilpeptidaz4 inhibitörü, SU: Sulfonilüre, GLN: Glinid, PİO: Pioglitazon, GLP-1A: Glukagon benzeri peptid 1 analogu, AGİ: Alfa glukozidaz inhibitörü, SGLT2-İ: Sodyum glukoz kotransportu 2 inhibitörü).

İnsülin tedavisinin komplikasyonları

İnsülin tedavisi verilen DM hastaları oluşabilecek komplikasyonlara karşı muhakkak uyarılmalıdır. Bu komplikasyonlardan bazıları aşağıda sıralanmıştır.

- Hipoglisemi
- Kiloartışı
- Masif hepatomegali
- Ödem
- Lipohipertrofi
- Anti-insülin antikorları ve alerji

Tip 1 diyabette insülin tedavisi

Tip 1 DM tedavisinde ise TEMD'in önerileri şu şekildedir (7);

- Tip 1 diyabetli tüm hastalarda bazal-bolus insülin tedavisi uygulanmalıdır.
- Analog insülinler, insan insülinlerine göre, daha az hipoglisemiye sebep oldukları için tercih edilmelidir.
- Tip 1 diyabetli tüm hastalara karbonhidrat sayımı eğitimi verilmelidir.
- Deneyimli merkezler tarafından takip edilmesi koşulu ile, tip 1 diyabetli secilmiş hastalarda sensor destekli sürekli cilt altı infüzyon (SCIİ) tedavisi, daha az hipoglisemi ve günlük yaşamda esneklik sağlar.

Tip 1 diyabetlilerde fizyolojiyi taklit etmesi nedeni ile bazal-bolus insülin replasmanı kullanılması önerilmektedir. Günde 3 kez öğün öncesi hızlı/kısa etkili (bolus) insülin + günde 1 veya 2 kez orta/uzun etkili (bazal) insülin kullanımı önerilir.

İlk başta vücut ağırlığı hesaplanarak kg başına insülin dozu düzenlenir. İnsülin tedavisi hasta odaklı olacağı için diyabetli bireyin fiziksel özellikler ve aktivite durumu, diyabet komplikasyonları ve daha önce insülin kullanıp kullanmadığı da düşünülerek tedavi planı yapılır. İnsülin dozunun hesaplanması için örnekler Tablo 7'de verilmiştir. Tip 1 diyabette genel olarak 0.4-1.0 IU/kg/gün olarak hesaplanmalıdır. Bazal-bolus insülin tedavi düzeninde, günlük ihtiyacının yaklaşık yarısı (%40-60) bazal insülin, geri kalan yarısı (%40-60) ise bolus insülin olacak şekilde planlanmalıdır (1,54).

Tablo 7. İnsülin dozunun hesaplanması (TEMD DM klavuzu, 2018)

Fenotip	İnsülin dozu (IU/kg/gün)
Normal kilolu	
Fizik aktivitesi yoğun	0.3
Fizik aktivitesi orta derecede	0.4
Fizik aktivitesi hafif	0.4
Obez	
Fizik aktivitesi yoğun	0.5
Fizik aktivitesi orta derecede	0.6
Fizik aktivitesi hafif	0.8
Böbrek yetersizliği	- 0.2
Hipoglisemi riskini artıran durumlar	- 0.2
Fazla yemek yiyenler	+ 0.1
Yeni başlayan tip 1 diyabet (<30 yaş)	0.3

Tip 1 diyabet tedavisinde son yıllarda giderek artan oranda insülin pompa tedavisikullanılmayabaşlanmıştır.Normaleyakınglisemihedeflerineulaşmak,tedavi sırasında gelişebilecek hipoglisemiye azaltmak, diyabetin kronik komplikasyonlarını azaltıpvesonuçtakaliteliveuzunyaşamıçinuygunhastalardainsülinpompatedavisi düşünölmelidir.Fakat karbonhidrat sayımını öğrenememiş, düşük sosyo-kültürel düzeyi olanlar, psikoz, ağır depresyon ve hastanın isteksiz olduğu durumlarda insülin pompa tedavisi uygun değildir(1).

DM'nin Komplikasyonları

Diyabetin komplikasyonları temelde akut ve kronik olarak ikiye ayrılır. Bu komplikasyonlar hastalığın seyri, tedavisi, mortalite ve morbiditeyi doğrudan etkilemesi sebebiyle önemlidir.

DM'nin Akutkomplikasyonları

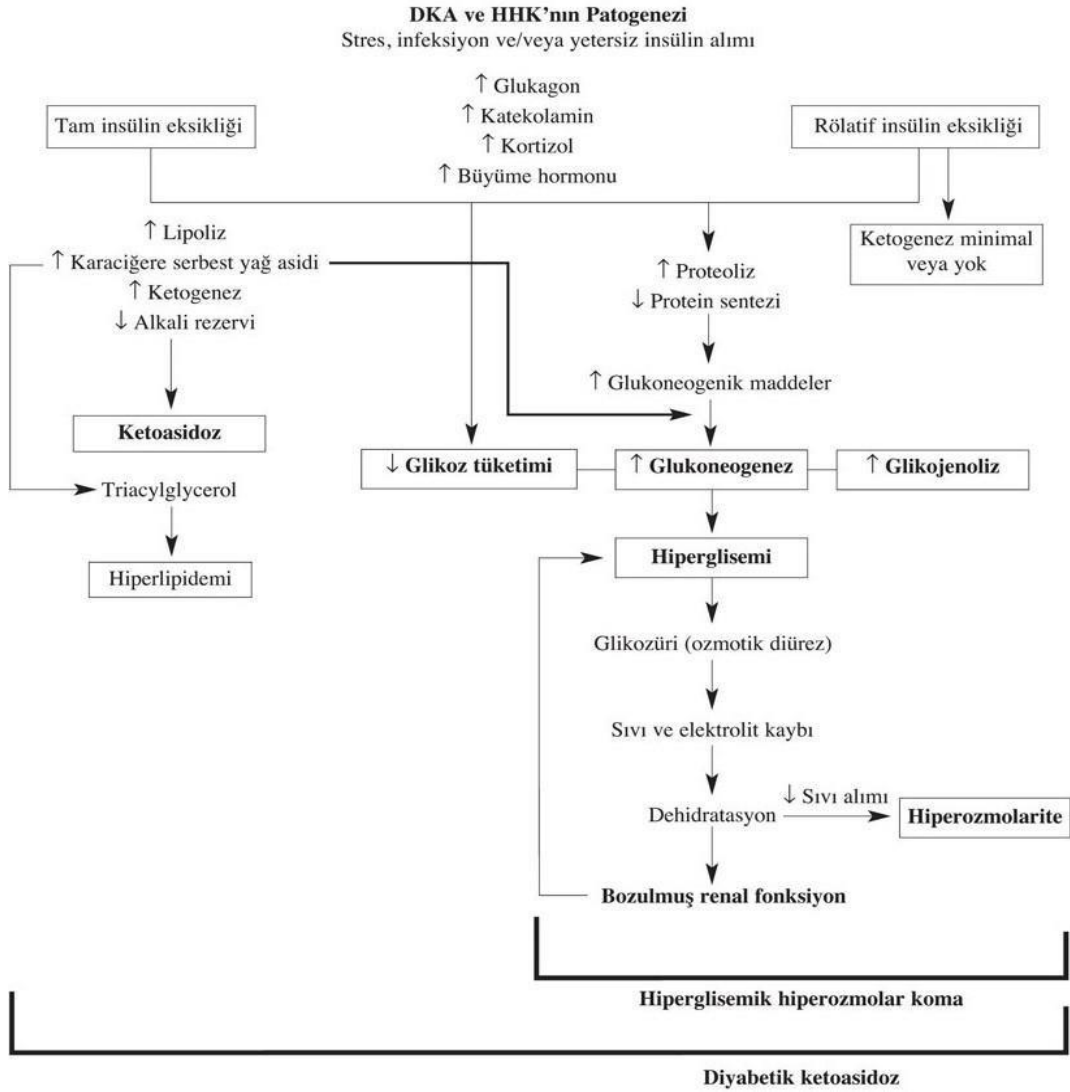
Diyabette görölen ve mortalite sebebi olabilen acil ve akut 4 farklı durumdan söz etmek mümkündür. Bunlar; diyabetik ketoasidoz (DKA), hiperosmolar hiperglisemik durum (HHD), laktik asidoz (LA) ve hipoglisemidir (7). Bunlardan hipoglisemi çoğu zaman bir tedavi komplikasyonu olarak karşımıza çıkarken diğerüç durumdiyabetinyetersiztedavisiveyaarayagirenveregölasyonubozansekonder bir nedene bağılı ortayaçıkır.

Diyabetik ketoasidoz(DKA)

Diyabetik ketoasidoz, daha çok tip 1 diyabetli hastalarda görölür, fakat tip 2 diyabet olgularında da katabolik hastalık sürecinde enfeksiyon gibi bazı durumlarda görölebilmektedir. Mutlaka DKA'ya zemin hazırlayan altta yatan bir neden vardır. Bu durum kan şekeri regölasyonunu bozan herhangi bir neden olabilir(7);

- Enfeksiyonlar
- Yeni başlayan tip 1 diyabet (%20-25vakada)
- İnsülin tedavisindeki hatalar (insülini kesme, doz atlama, doz yetersizliğı, hatalı injeksiyonvs)
- Diyet sırasında yapılan hatalar

- Serebrovasküler olaylar
- Alkol
- Pankreatit
- Miyokardinfarktüsü
- Travma, yanık
- Karbonhidrat toleransını bozan ilaçlar (kortikosteroidler, tiyazid grubu diüretikler, adrenerjik agonistler)
- Hipertiroidi, feokromositoma, akromegali
- Ayrıca vakaların %25'inde altta yatan bir neden bulunmamaktadır.



Şekil 2. Diyabetik ketoasidoz ve hiperozmolar hiperglisemik durum patogenezi (Diabetes Mellitus-Aciller, İç Hastalıkları Dergisi, 2005)

Görüldüğü gibi çok çeşitli nedenlere bağlı DKA gelişebilmektedir. Bundan dolayı DKA gelişen bir hastanın çok detaylı muayene ve değerlendirmeden geçmesi gerekmektedir. Hastalarda semptom olarak; halsizlik iştahsızlık, bulantı-kusma, ağız kuruluğu, karın ağrısı, kramplar, nefes darlığı gibi bulgular görülür. Fizik muayenede ise; taşikardi, deri turgor basıncında azalma, sıcak ve kuru cilt, dehidratasyon ve hipotansiyon, takipne, ağızda keton kokusu, letarji, konfüzyon ve komaya kadar değişebilen bulgulara rastlanabilmektedir (7).

Laboratuvar bulguları (7);

- Plazma glukoz düzeyi >300 mg/dl (gebelikte >250 mg/dl)
- Ketonemi ≥ 3 mmol/l, idrarda keton $\geq 2+$
- Kan pH ≤ 7.30
- Serum bikarbonat (HCO_3^-) düzeyi ≤ 15 mEq/l
- Serum ozmolalitesi biraz yükselmiş olmakla birlikte, yine de düşüktür (<320 mOsm/l)
- Anyon açığı artmıştır (genellikle >12)
- Ayrıca DKA veya HHD hastalarının pek çoğunda dehidratasyon ve asidoza bağlı olarak hafif ya da orta derecede lökositoz ($10.000-15.000/\text{mm}^3$) görülebilir. Eşlik eden infeksiyon lökositozu artırabilir.
- Nadiren serum amilaz ve lipaz düzeyleri normal üst sınırın 2-3 katını aşmayacak şekilde yükseltilir.

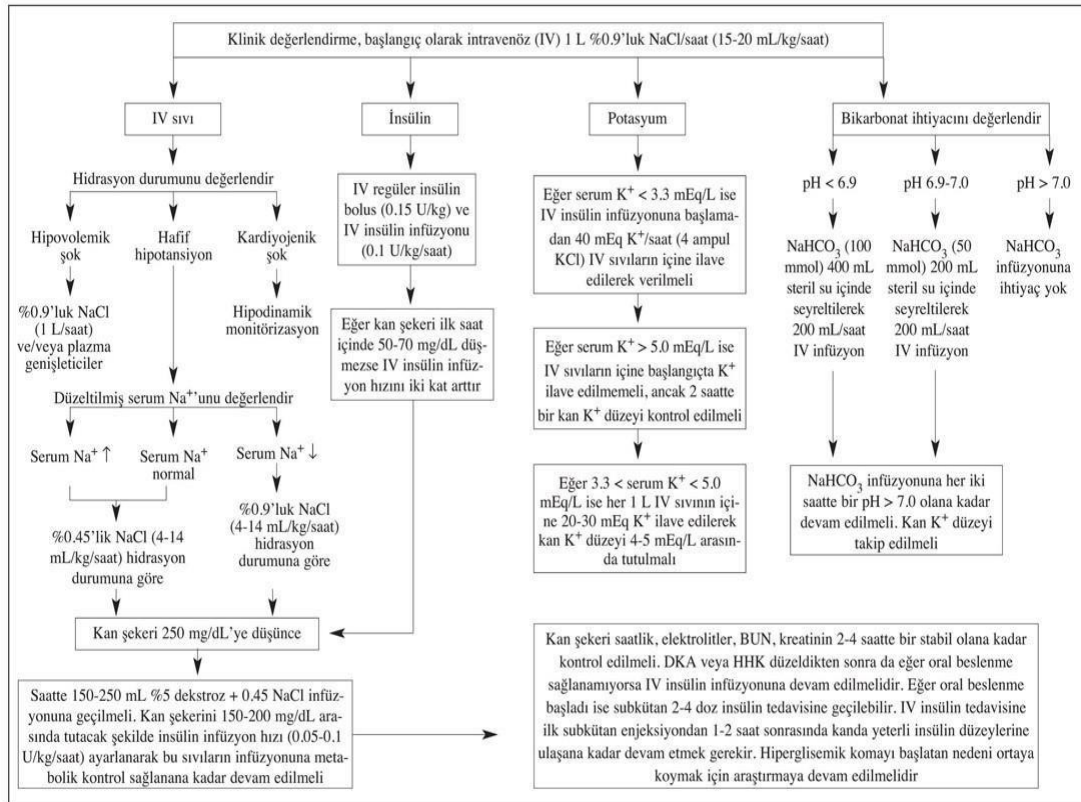
DKA tedavisinin amacı;

- Dolaşım hacmini ve doku perfüzyonunu düzeltmek,
- Serum glukoz ve osmolalitesini normal sınırlara getirmek,
- Elektrolit dengesini düzeltmek,
- İdrar ve serumdaki keton cisimlerini temizlemek,
- Metabolik dekompanse durumunun gelişim sürecindeki kolaylaştırıcı faktörleri tanımlamaktır.

Tedavide ilk olarak 1. saatte %0.9 NaCl (15-20 ml/kg/st) i.v. şeklinde hızlı biçimde gönderilmelidir. Hastanın idrar çıkışı ve volüm durumunu değerlendirip hastanın olası şok tablosu içinde olması halinde tedavi algoritmasını ona göre

yönlendirilmesi gerekir. Hastada hipovolemik şok tespit edilirse %0.9 NaCl (15-20 ml/kg/st) i.v. şeklindeki tedaviye devam edilmelidir. Takip eden 2-4 saatte, volüm yükü ve idrar çıkışına göre sıvı replasmanı düzenlenir. Toplamda ilk 4 saatte verilen mayii yaklaşık olarak 500 ml/saat'ten az olmayacak şekilde düzenlenmelidir. Toplam mayii açığı yaklaşık olarak 24-36 saatte verilecek şekilde infüzyon düzenlenmelidir (55).

İnsülin tedavisi potasyum düzeyi hipokalemik değilse (<3.3 mEq/L) IV 0.15 U/kg regüler insülin yükleme dozu yapılır ve bunu takiben 0.1 U/kg/saat hızında da IV infüzyona başlanır (yaklaşık 5-7 U/saat). Eğer kan şekeri ilk bir saat içinde 50 mg/dL düşmezse ve hidrasyon durumu düzeltildiyse kan şekeri 50-75 mg/dL/saat azalanakadarsaatebirinsülininfüzyonhızıiki katarttırılmalıdır. KanşekerideKA'da 250 mg/dL'ye düştüğünde IV sıvılara dekstroz da (%5-10) ilave edilir veya %5 dekstroz %0.45 NaCl hazır karışımı ile değiştirilebilir. Sonrasında insülin ve dekstroz infüzyon hızı kan şekerini 150-250 mg/dL arasında tutacak şekilde ayarlanır(55).



Şekil 3. Diyabetik ketoasidoz tedavialgoritması (Diabetes Mellitus-Aciller, İç Hastalıkları Dergisi, 2005)

Diyabetik ketoasidozda tüm vücut potasyumunda azalmaya rağmen başlangıçta hiperkalemi sıklıkla olabilir. İnsülin tedavisi, asidozun düzelmesi ve sıvı replasmanı serum potasyum seviyelerini düşürür. Diyabetik ketoasidoz tedavisinde hipokalemi gelişmesini engellemek için serum K⁺ düzeyi <5.5 mEq/L olduktan ve yeterli idrar çıkışı olduğu görüldükten sonra IV sıvıların içine 20-30 mEq potasyum eklenerek serum K⁺ düzeyi 4-5 mEq/L arasında tutulması önerilir. Bikarbonat tedavisi pH>7.0 ise verilmez. Eğer pH 6.9-7.0 ise NaHCO₃ 50 mmol, 400 ml su içinde ve 200 ml/st hızında ve eğer pH<6.9 ise NaHCO₃ 100 mmol, 400 ml su içinde ve 200 ml/st hızında verilir.

Hiperosmolar Hiperglisemik Durum (HHD)

DKA ve HHD, insülin eksikliği ve ağır hiperglisemi sonucu ortaya çıkan, patogenez ve tedavisi büyük ölçüde benzeyen, iki önemli metabolik bozukluktur. DKA'da ön plandaki sorun insülin eksikliği, HHD'de ise dehidratasyondur. Aslında DKA ve HHD, patogenez olarak aynı klinik tablonun iki farklı ucunu oluşturur. Oluşum mekanizması hemen hemen aynıdır. DKA'da mutlak insülin eksikliği nedeniyle lipoliz baskılanamaz, ketonemi ve ketonüri olur. Halbuki, HHD'de az miktarda insülinin bulunması lipolizi baskılamak için yeterli olduğundan, keton cisimlerinin oluşumu gerçekleşmez (7).

DKA ile benzer bulgu ve semptomlara rastlanmaktadır. HHD plazma veya idrarda keton bileşiklerinin görülmemesi, plazma glukoz düzeyi ve ozmolaritesinin çok yüksek olması ile DKA'dan kolaylıkla ayırt edilebilir. Ayrıca HHD'da hiperglisemi daha belirgin olup genelde plazma glukozu >600 mg/dl saptanmaktadır (7).

HHD'un tedavisi ana hatlarıyla DKA ile aynıdır. HHD'da farklı olarak dehidratasyon ön plandadır ve sıvı açığı DKA'ya göre daha fazladır. HHD'de tedavinin en önemli bileşeni sıvı tedavisidir (7). Potasyum-bikarbonat replasmanı, insülin infüzyonu ve diğer tedavi basamakları DKA'daki kriterlerle aynı şekilde uygulanmaktadır (7).

Laktik Asidoz(LA)

Laktik asidoz, daha seyrek görülen, ancak özellikle diyabete eşlik eden diğer ciddi (kardiyak, renal, serebral vb.) sağlık sorunları nedeniyle mortalitesi oldukça yüksek olan bir tablodur. Dokulara oksijen dağılımı ve kullanımının yetersizliğinden kaynaklanan ağır bir metabolik asidoz biçimidir. Laktik asit birikimi laktat yapımı ile kullanımı arasındaki dengenin bozulduğuna işaret eder. Laboratuarda kan laktat düzeyi $>5\text{mmol/L}$, serum pH düzeyi ise <7.30 saptanır (7).

LA hastaları yoğun bakım şartlarında takip edilmelidir. Esas tedavisi altta yatan nedenin ortadan kaldırılmasıdır. Hemodinamik stabilizasyon sağlanmalı, oksijen tedavisi verilmeli, doku perfüzyonu düzeltilmeli ve 48 saat içerisinde serum laktat düzeyinin 3 mmol/L altına çekilmesi hedeflenmelidir (7).

Hipoglisemi

Diyabet tedavisinde iyi bir glisemik kontrol gerçekleştirilmesinin önüne çıkan önemli bir bariyer hipoglisemidir. İnsülin tedavisindeki bireylerde yılda birkaç kez ciddi hipoglisemi gelişmesi çok sık rastlanan bir durumdur. Bu sebepten dolayı insülin tedavisi altındaki her birey ve ailesine hipogliseminin semptomları, korunmak için nelere yapılması gerektiği ve tedavinin nasıl yapılması gibi konularda eğitim verilmesi çok önemlidir (1).

Whipple triadı hipoglisemi tanısında kullanılır. Plazma glukozu $<50\text{ mg/dl}$ olması, hipoglisemi ile uyumlu semptomlar ve bu semptomların hipoglisemi ortadan kaldıran bir tedavi ile geçmesi hipoglisemi tanısını koydurur. Fakat, uzun süre hiperglisemik kalmış hastalarda plazma glukozu 50 mg/dl 'nin üzerinde dahi olsa hipoglisemi semptomları hissetmektedir. Amerikan Endokrin Cemiyeti'nin 2009 yılı rehberinde, diyabetli hastaların hipoglisemisi için plazma glukozu $<70\text{mg/dl}$ olarak belirlemiştir. Klasik hipoglisemi semptomları; titreme, soğuk terleme, anksiyete, bulantı, çarpıntı, acıkma hissi, baş ağrısı, baş dönmesi, konsantre olma güçlüğü, konuşma güçlüğü, halsizlik ve konfüzyon şeklindedir (1).

Hipogliseminin temel sebebi mutlak veya göreceli insülin artışı olmasıdır. Bunlar; fazladan insülin uygulanması, kronik böbrek yetersizliği gibi bazı durumlarda ortaya çıkan insülin biyoyararlılığının artması, kilo kaybı ve fiziksel

aktive artışı gibi insülin sensitivitesini artıran durumlar, beslenme bozukluğu, alkol ve insülin sekresyonunu artıran OAD gibi ilaç kullanımlarıdır (1).

Tedavide hastanın şuuru açık ve yutabiliyorsa 15-20 g glukoz içeren basit şeker, meyve suyu gibi gıdalar verilebilir. Sonrasında kompleks karbonhidrat alınması tekrar hipoglisemi atağını önlemek için verilebilir. Hastanın bilinci kapalı ve yutamayacak ise intravenöz (iv) tedavi yapılması önerilir. Hastane koşullarında takip edilen hastalarda hemen hastaya iv 75-100 ml %20 dekstroz uygulanır. Ayrıca tip 1 diyabetli hastalarda ağır hipoglisemi durumunda, hasta yakınları tarafından kullanılabilen 1 mg glukagon hayat kurtarıcı bir tedavidir; i.v. i.m. ve s.c. olarak kullanımı mevcuttur. Sulfonilüre kullanımına bağlı meydana gelen ve glukoz infüzyonuna rağmen devam eden hipoglisemi durumlarında diazoksit veya oktreotid tedavisi verilebilir (1).

DM'nin Kronik Komplikasyonları

Kronik komplikasyonları kendi içinde makrovasküler ve mikrovasküler olarak ikiye ayırmak mümkündür. Makrovasküler olarak serebrovasküler hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar ve periferik damar hastalıklarından söz edilebilir. Mikrovasküler komplikasyonlar olarak da diyabetik nefropati, retinopati ve nöropati görülebilir. Bunların içinde diyabetli hastalardaki en önemli morbidite ve mortalite nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Koroner arter hastalığı riski tip 2 DM hastalarında normal popülasyona göre 2-4 kat daha fazla görülmektedir (7).

Kronik hipergliseminin komplikasyonlara giden yolda ilk basamak olarak glikozillenmiş son ürünlerin (advanced glycation end products-AGEs) artışı rol oynamaktadır. Glukoz alımı lens, nöron ve endotelde insülin bağımlı olarak gerçekleşir. Buralarda glukoz sorbitole dönüştürülerek enerji için kullanılır. Kronik hiperglisemide ise; bu dokularda polyol yolunun aktivitesi artar. Protein kinaz C, glukoz fosforilasyonunun anahtar enzimidir ve yüksek glukoz konsantrasyonunda; retina endotel hücrelerinde ve renal glomerüllerde artmış, nöronda azalmış olarak bulunur. Protein kinaz C aktivitesi doku proliferasyonu ve anjiyogenezin oluşumunu sağlar. Kronik hiperglisemisonucu oluşan AGEs proteinleri (glikozillenmiş son ürün) arter duvarındaki kalınlaşmadan sorumludur. Bu AGEs'ler ve lipoproteinler arteriyel duvardan immobilize olur ve köpük hücrelere taşınır. Interlökin-1,

tümör nekroz faktör, insülin benzeri büyüme faktör-1 ile birlikte intimal kalınlaşma, kollagen sentezinde artma gibi aterosklerozun erken değişikliklerini başlatırlar (56).

DM'nin Makrovasküler Komplikasyonları

Diyabetli bireylerde ateroskleroz daha erken yaşlarda meydana gelir ve bu hastalardakardiyovasküler hastalıklarenönemlimorbiditevemortalitenedenidir(1). Makrovasküler hastalıkta temel patolojik mekanizma ateroskleroz sürecidir ve bu da tüm vücut boyunca arter duvarlarının daralmasına neden olur. Aterosklerozun, periferel ve koroner vasküler sistemdeki kronik inflamasyon ve arter duvarına zarar vermesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (57). Endotelde oluşan disfonksiyon, aterosklerozun gelişmesinde ilk basamağı oluşturur ve kalp damar hastalıklarının oluşumunda önemli bir rol oynar. Endotel disfonksiyonu, kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığında saptanmaktadır ve daha önceki kardiyovasküler olaylardan bağımsızdır. Özellikle çoklu risk faktörü eş zamanlı olarak kontrol edildiğinde yarar çok yüksek olmaktadır (58). Endotel hasarına ve inflamasyona yanıt olarak, LDL partiküllerinden okside lipitler, arterlerin endotelial duvarında birikmektedir. Anjiyotensin II, bu parçacıkların oksidasyonunu artırır. Monositler daha sonra arter duvarına sızar ve köpük hücreleri oluşturmak için oksitlenmiş lipitleri biriktiren makrofajlara farklılaşır. Daha sonra, köpük hücreleri makrofaj çoğalmasını ve T-lenfositlerin çekiciliğini uyarır. T-lenfositler, sırayla arter duvarlarında düz kas proliferasyonunu ve kollajen birikimini indükler. İşlemin net sonucu, fibröz kapaklı lipid bakımından zengin bir aterosklerotik lezyonun oluşmasıdır. Bulezyonun rüptürü akut damar enfarktüsüne yol açar(57).

Framingham çalışmasından başlayarak çok sayıda yeni çalışmalar diyabetli kişilerde miyokard enfarktüsü (MI) riskinin önceden MI öyküsü olan diyabetik olmayan hastalardaki riski denkleştirdiğini göstermiştir(57,59). Bu çalışmalar ADA ve Amerikan Kalp Derneği tarafından diyabetin bir risk faktörü yerine koroner arter hastalığı risk eşdeğeri olarak kabul edileceği yönündeki yeni önerilere neden olmuştur (60).

Diyabet aynı zamanda, koroner arter hastalığında olduğu gibi inme ve serebrovasküler hastalığı için güçlü ve bağımsız bir risk faktörüdür(61). Tip 2 diyabetli hastalar, %150-400 oranında daha yüksek felç riski sahiptir. Ayrıca bu

hastalarda inme ile ilişkili demans, tekralayan inme ve inme ile ilişkili mortalite riski artmıştır (62). Yapılan çalışmalar tip 1 diyabetli hastalar da koroner kalp hastalığı açısından

genel yaşamakıyaslaheryaştaiskemikkalphastalığındandahayüksekbirmortaliteye sahip olduğunu göstermiştir (63). Ayrıca gözlemsel çalışmalar, tip 1 diyabetli hastalarda her yaşta serebrovasküler mortalite oranının yükseldiğini göstermiştir(64).

Makrovasküler komplikasyonların zemini prediyabet döneminde oluşmaktadır. Semptom ve bulgu vermiyor olsa bile prediyabet döneminden itibaren vaskülerdeğişikliklerbaşlamaktadır.Özellikle diyabetik kontrol altında olmayan, diyet ve tedavi uyumu olmayan, sigara alkol kullanımı gibi ek risk faktörlerine sahip olan hastalarda bu değişiklikler daha belirgin olmakta komplikasyonlara gidiş daha hızlı olmaktadır. Bunun sonucu olarak da kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler olaylar ve periferik vasküler hastalıklar için risk artmaktadır. Diyabetli hastalarda mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Tip 2 DM hastalarında koroner arter hastalığı riski 2-4 kat, ayak-bacak ampütasyonları sıklığı 5 kat daha yüksektir(7).

Artmış ateroskleroz riskinin hiperinsülinemi, hiperglisemi, artmış serbest yağ asitleri, hipertrigliseridemi, LDL artışı, HDL düşüklüğü, LDL reseptör aktivitesinin azalması, LDL'nin glikasyonu ve oksidasyonu, artmış trombosit agregasyonu ve adezyonu, endotele bağımlı vazodilatasyonun azalması, plazminojen aktivatör inhibitör 1 düzeylerinin yüksekliği gibi durumlara bağlanmaktadır (65).

DM'nin Mikrovasküler Komplikasyonları

Diyabetik nefropati

Diyabetle ilişkili morbiditenin en önemli sebeplerinden biri nefropatidir. Türkiye'de ve ABD'de son dönem böbrek yetmezliğinin en önemli ve sık sebeplerinden biri diyabetik nefropatidir (2). Türk Nefroloji Derneği'nin verilerine göre dializ tedavisi alan son dönem böbrek yetmezliği hastalarında en sık neden %35 ile DM bulunmuştur (66). Son dönem böbrek yetmezliğinden önce de mikroalbuminüri de artan kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili bulunmuştur(2).

Tüm kronik komplikasyonlarda olduğu gibi diyabetik nefropatinin patogeneğinde kronik hiperglisemi vardır. Bundan dolayı kronik hipergliseminin

tetiklediği bazı metabolik, hemodinamik, genetik faktörler, çeşitli intrasellüler yollar, büyüme faktörleri ve sitokinler nefropatinin gelişiminden sorumlu tutulmuştur. Ancak net bir mekanizma açıklanamamıştır (56).

Erişkinlerde erken dönem nefropatiyi saptamak için mikroalbuminüri ölçümüyle birlikte tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR)'nin hesaplanması önemlidir. Hastalarda mikroalbuminüri taramasında sabah ilk idrarda albumin/kreatinin oranı kullanılmalıdır (1).

Diyabetik nefropati böbrek hasarına göre aşağıda belirtilen e-GFR evrelerine göre değerlendirilir (1).

1. Evre: eGFR ≥ 90 ml/dk/1.73 m² (vücut yüzey alanı için) ise normal/yüksek GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.

2. Evre: eGFR 60-89 ml/dk/1.73 m² ise hafif derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.

3. Evre: eGFR 30-59 ml/dk/1.73 m² ise orta derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.

4. Evre: eGFR 15-29 ml/dk/1.73 m² ise ileri derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı vardır.

5. Evre: eGFR < 15 ml/dk/1.73 m² veya diyaliz uygulanıyorsa son dönem böbrek yetersizliği vardır.

TEMED 2018 önerilerine göre; kronik böbrek yetersizliği bulunan diyabetli hastalarda 3-6 ayda bir, sabah ilk idrarda albumin/kreatinin oranı ile birlikte GFR'nin hesaplanabilmesi için serum kreatinin ölçümü yapılması gereklidir.

Tip 1 diyabetli hastalarda diyabetin başlangıcından 5 yıl sonra başlamak üzere yılda bir kez, tip 2 diyabetlilerde ise tanıdan başlayarak yılda bir kez eGFR ve idrar albumin/kreatinin oranı ile diyabetik nefropati taraması yapılmalıdır. Mikroalbuminüri gelişen hastalarda diyabetik nefropatinin progresyonunu izlemek için idrar albumin/kreatinin oranı daha sık ölçülmelidir. Mikroalbuminüriye veya GFR düşüklüğüne sebep olabilecek geçici sorunlar (kontrolsüz hipertansiyon, üriner infeksiyon, hipovolemi vb.) varsa, bu sorunlar düzeltilene kadar nefropati tarama testleri yapılmamalıdır (1).

Nefropatinin önlenmesinde en önemli konu hastalara erken tanı konulması ve erken dönemde koruyucu önlemlerin alınmasıdır. Bunun dışında iyi bir glisemik kontrol (diyet, egzersiz, gerekli ise ilaç tedavisi ile), optimal bir kan basıncı kontrolü, uygun hastalarda ACE-İ veya ARB kullanımı, tuz kısıtlaması, uygun hastalarda protein kısıtlaması verilebilecek tedaviler ve alınabilecek koruyucu önlemlerdendir (11).

Diyabetik nöropati

Diyabetik nöropati bir diyabetik mikroanjiopati türüdür. DM hastalarının yaklaşık %50'sinde görülen sık bir komplikasyon olan diyabetik nöropati de patogeneze nefropatideki gibi kronik hiperglisemi ile ilişkilidir (11).

Diyabetik nöropati gelişiminde lipotoksisite ve yüksek kan şekerinin neden olduğu glukotoksisite sorumlu tutulmaktadır. Periferik damar hastalığının da periferik nöropati patofizyolojisinde önemli bir etken olduğu bilinmektedir. Bununla beraber hipertansiyon da nöropati gelişimini hızlandırabilmektedir. Klinik olarak nöropati en sık eldiven-çorap tarzı periferik polinöropati şeklinde ortaya çıkmaktadır. Ayrıca mononöropati şeklinde ya da otonomik semptomlar olarak da ortaya çıkabilmektedir (67). Diyabetik nöropatinin oluşumunda artmış poliyol yolağı aktivitesi, glikolizasyon ürünlerinin aktivitesi ile sinir lifleri tahrip olmaktadır. Oksidatif stresin de etkili bir faktör olduğunu gösteren çalışmalar vardır (68).

Temel tedavi glisemik kontroldür. ADA, nöropati için tip 2 DM tanılı hastalarını yıllık olarak taramasını önermektedir. Nöropati taraması fizik muayenenin yanında, 10-gr bası yapan monofilament ve diyapazon gibi basit klinik testlerle yapılmalıdır (69). Semptomatik tedavi trisiklik anti-depresanlar, selektif serotonin ve norepinefrin reuptake inhibitörleri, karbamazepin, gabapentin, pregabalın, zayıf opiyatlar, lokal kremler kullanılmaktadır. Patogeneze yönelik olarak, aldoz redüktaz inhibitörleri, alfa lipoik asit kullanılan diğer tedavilerdir (11).

Diyabetik retinopati

Diyabetik retinopati tip 1 DM'de tanıdan 10 yıl sonra %60, 20 yıl sonra %95 oranında görülmektedir. Tip 2 DM'de glisemik kontrol durumuna bağlı değişimle

beraber benzer oranlar vardır. Genç erişkinlerde körlüğün en sık sebebi diyabetik retinopatidir. Bundan dolayı diğer mikrovasküler komplikasyonlarda olduğu gibi tip 1 DM’de tanıdan 5 yıl sonra, tip 2 DM’de tanı anında diyabetik retinopati taraması yapılması önerilmektedir(11).

Diyabetik retinopati, nonproliferatif diyabetik retinopati, proliferatif diyabetik retinopati ve maküler ödem formlarında görülebilmektedir. Hiperglisemiye bağlı gelişen mikroanevrizmalar, retinal hemorajiler, sinir tabakası enfarktları, yeni kan damarı ve fibröz doku oluşumu, vasküler sızıntılar retinopatide görülen değişikliklerdir(70).

Sıkı glisemik kontrol tüm komplikasyonlarda olduğu gibi ilk tedavi şartıdır. Hastanın bulgularına göre fotokoagülasyon, kriyoterapi, vitrektomi yapılabilecek diğer tedavilerdir(11).

C1q TNF ile ilişkili proteinler (CTRP)

C1q TNF ile ilişkili proteinler (CTRP'ler), yeni keşfedilen ve 15 üye (CTRP1 ile CTRP15) içeren adiponektin paralog ailesidir. Yapısal olarak ilişkili olmalarına rağmen, CTRP aile üyeleri işlevsel olarak çeşitlidir(71). C1q/TNF ile ilişkili Proteinler (CTRP'ler), adiponektinin globüler alanı ile sekans homolojisine dayanarak tanımlanan yağ dokusundan türetilmiş proteinlerdir. CTRP'ler yağ dokusu, karaciğer, iskelet kası, hipotalamus ve kalp dahil olmak üzere birçok yerde çeşitli metabolik fonksiyonlara sahiptir(72). CTRP ailesi önemli metabolik rolleri ile yeni anti-inflamatuar adipokinler olarak ortaya çıkmıştır (73). Bu nedenle tüm vücut enerji metabolizmasını düzenleyen CTRP'ler diyabet, obezite ve inflamatuvar hastalıklarda yeni farmakolojik hedef olabilir (74).

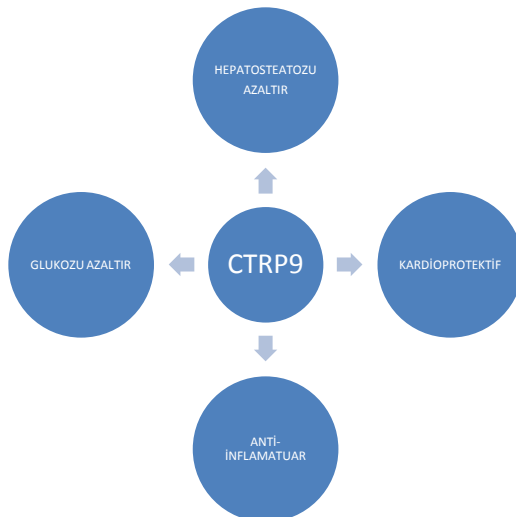
C1q (TNF-İlişkili Protein 9) CTRP-9 vazodilatasyon, proliferasyon ve apoptoz gibi biyolojik süreçleri düzenleyen umut verici bir kardiyoprotektif adipositokin olarak tanınmaktadır. CTRP-9 ağırlıklı olarak yağ dokusunda eksprese edilir. Ayrıca adiponektin ile heterotrimerler oluşturur ve fare adiponektinine benzer şekilde serum glikozunu azaltır(71). CTRP-9'un glukoz düşürücü etkisi ve vazodilatasyon etkisi diğer APN'lerden 3 kat daha fazladır (75). CTRP-9 ayrıca anti-inflamatuardır ve oksidatif etkilere karşı koruyucudur (76). CTRP-9

konsantrasyonunun yaş, kan basıncı ve açlık glikozu ile ters korelasyonlu ve serum adiponektin ile pozitif korelasyonlu olduğu bulunmuştur(72).

CTRP-9'un metabolik rollerinin çoğu adiponektinler ile benzerlik göstermekte olup, CTRP-9 özellikle ateroskleroz ile ilişkili faydalı kardiyovasküler etkileri nedeniyle araştırılmaktadır.Örneğin,aortik vasküler yapılarda,CTRP-9'un önemli derecede vazodilastayoneden olduğu ve CTRP-9'un vazoaktif gücünün, adiponektinlerinyaklaşık 3 katı olduğu görülmüştür. Bu etkiyi endotel bağımlı nitrik oksit aracılığıyla oluşturduğu ortaya konulmuştur. Ayrıca CTRP-9, in vivo ve in vitro neointimal hiperplazi ve vasküler düz kas hücresi proliferasyonunu modüle eder.CTRP-9'un farelerde iskemi-reperfüzyon hasarı sonrası kardiyak yeniden şekillenmeyi azalttığı bulunmuştur.Dolayısıyla, CTRP-9'un hem kemirgenlerde hem de insanlarda vasküler fonksiyonun düzenlenmesinde ve daha spesifik olarak aterosklerozun önlenmesinde rol oynaması muhtemeldir(71).

CTRP-9'un diyet kaynaklı obeziteye ve alkolsüz yağlı karaciğer hastalığına (NAFLD) karşı koruduğu bildirilmiştir. Ancak altta yatan mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır.CTRP-9'un AMPK aracılı otofajinin indüklenmesi ve ER stresini hafifletmesiyle hepatik steatozu azalttığı düşünülmektedir.CTRP-9'untransgenik farelerde kontrol farelerinin metabolik profiline kıyasla; açlık insülin ve glukoz seviyelerini düşürdüğü, kilo alımını engellediği ayrıca hepatik steatozun azalmasına önemli ölçüde katkı sağladığı gösterilmiştir. Buna karşılık kontrol farelerinin daha yüksek vücut ağırlığına sahip olduğu,insülin direncinin arttığı ve kontrol farelerinde hepatik steatozun daha fazla görüldüğü gözlenmiştir.Tüm bunlar birlikte ele alındığında CTRP-9'un NAFLD'nin gelişiminde ve ilerlemesinde ayrıca lipit ve glikoz metabolizmasında önemli bir rol oynayabileceği ifade edilmiştir (72).

Şekil 4:CTRP-9'un genel özellikleri



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya ve Endokrinoloji Kliniği tarafından multidisipliner olarak yapılmış planlanan bu çalışmada tip 1 DM tanısı nedeni ile Endokrinoloji kliniği tarafından takip edilen diyabetik hastalarda, C1q(TNF-İlişkili Protein 9) CTRP-9 serum konsantrasyonlarının araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışma için etik kurul onayı Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi yerel etik kurulundan 20.05.2019 tarihinde 37732058-514.10 sayılı onamı ile alınmıştır.

Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji polikliniğine başvuran ve ilgili endokrinoloji polikliniği tarafından tip 1 DM nedeni ile takip edilmekte olan hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalar Temmuz 2019 – Aralık 2019 tarihleri arasında toplanmıştır. Prospektif vaka kontrol niteliğinde bir çalışma olarak planlanmıştır. Çalışmamıza 37 tip 1 DM hastası ve 41 sağlıklı kontrol grubu alınmıştır. Hastalar 15-70 yaş arası kişilerden seçilmiştir. Bilişsel fonksiyonları etkiler düzeyde nörolojik hastalık varlığı olanlar, tip 1 DM harici diyabet hastalığı olanlar, hipertansiyonu olanlar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlar, tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastalar, diğer kronik hastalıklardan birine sahip olanlar, gebelikte emzirme durumu olanlar ve çalışmaya katılma konusunda gönüllü olmayanlar dahil edilmemiştir.

Çalışma ile ilgili bilgilendirme yapılan hastalardan çalışmaya katılmaya gönüllü olmaları dahilinde gönüllü onam formu imzalatılmıştır. Çalışma Helsinki Bilgi Resimine uygun şekilde yürütülmüştür. Çalışma katılmaya gönüllü olmaları durumunda boy, kilo, bel çevresi ölçümleri yapıldı.

Öncelikle hastalara bilgi verilip onamları alındı. Boy, kilo, bel çevresi ölçümleri yapıldı. Hastaların cinsiyeti, yaşı, tanıları, tanı yaşları, ek hastalıkları, boy, kilo bel çevresi, VKİ verileri kaydedildi. Daha sonra hastaların diyabet hastalıklarından dolayı istenen kontrol tetkikleri istendi. Çalışmanın laboratuvar işlemleri, Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında

yapıldı. Venöz kan 12 saatlik gece açlığından sonra, antekübital venden alındı. Çalışma için bu tetkik sonuçları kullanıldı. Açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, HbA1C, insülin, c-peptit, total kolesterol, HDL, trigliserid, LDL, ALT, AST, ALP, GGT, albumin, total protein, kalsiyum, magnezyum, 25 hidroksi D vitamini, parathormon, ürikasit, FT3, FT4, TSH, hemogram, ferritin, demir, demir bağlama kapasitesi, folik asit, b12 vitamini, BUN ve kreatinin değerleri alınan kan sonuçlarına göre not edildi.

Serum kalsiyum, magnezyum, ürik asit, albumin, ast, alt, ggt, alp, kreatinin, bun, glukoz, demir, demir bağlama seviyesi biyokimya otoanaliz örneği ABBOTT C16000 (USA) marka cihazda firmaya ait kitlerle spektrofotometrik yöntem ile çalışıldı. Hemogram SYSMEX XN-9000 (Japonya) cihazında çalışıldı. Serum HDL, LDL, total kolesterol, trigliserit seviyeleri biyokimya otoanaliz örneği ABBOTT C16000 (USA) marka cihazda archem diagnostik markaları kullanılarak spektrofotometri yöntemiyle çalışıldı. HbA1c, HPLC yöntemi ile TOSOH G8 (Japonya) cihazı ile çalışıldı. T3, T4 ve TSH, ferritin, b12 vit., folik asit hormon otoanaliz örneği ABBOTT i2000 (USA) marka cihazda firmaya ait kitlerle kemilüminesans yöntemi ile çalışıldı. C1q-TNF ile ilişkili protein-9 (CTRP-9) analizi için alınan numuneler antikoagulan içermeyen tüplere alındıktan sonra yaklaşık 20 dk. oda sıcaklığında pıhtılaşması için bekletildi. Sonrasında 3000 rpm de 20 dk. sentrifüj edildi. Üstte kalan serum kısımları ependorf tüplerine aktarıldı ve çalışmanın yapılacağı tarihe kadar -80 dereceye kaldırıldı. CTRP-9; Human CTRP-9 ELISA Kit (SunRed Biotechnology Company, China, Cat. No: 201-12-7330) kullanılarak analiz edildi.

Hastaların antropometrik ölçümlerinden vücut ağırlığı; mümkün olabilecek en ince kıyafetlerle ve çıplak ayakla yapılmıştır. Boy ölçümü; ayaklar çıplak ve bitişik olarak, boy ölçüm cetveline dik vaziyette yaslanırken yapılmıştır. Bel çevresi en alt kaburga kemiği ile krsta iliaca arasındaki mesafenin orta noktasından mezura ile ölçülerek bakılmıştır. Vücut kitle indeksi, vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun metre cinsinden karesine bölünmesiyle hesaplanmıştır ($VKI = \frac{kg}{m^2}$).

Kişisel Bilgi Formu: Araştırmacılar tarafından hazırlanan kişisel veri formunda adı, soyadı, yaş, cinsiyet, boy, kilo, medeni durumu, sigara içme durumu, alkol kullanımı sorgulanmıştır.

İstatistiksel Analiz

Veriler Ortalama \pm Standart Sapma (ss), yüzde ve sayı olarak sunulmaktadır. Araştırma verilerimizin değerlendirilmesi SPSS (Statistical Package for Social Sciences)17.0programıkullanılarak yapıldı. İki bağımsız grup arasındaki numerik değişkenlerin kıyaslamasında normal dağılım şartı sağlandığı durumda Independent Samples t testi, sağlanmadığı durumda Mann Whitney u testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki kıyaslama ise Ki-kare testi ve Fisher's Exact test ile yapıldı. İki sürekli değişkenin kıyaslanmasında Spearman korelasyon testi kullanıldı. Sürekli değişkenin tanıda kullanılıp kullanılmayacağını belirlemek için ROC analizi kullanıldı. Kategorik dikotombağımlıdeğişkenlebağımsızdeğişkenlerarasındakiilişkiiselojistik regresyon analizi ile bakıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

4.BULGULAR

Çalışmaya tip 1 DM tanısı olan 37 kişilik bir hasta grubu ve herhangi bir hastalığı olmayan 41 kişilik bir kontrol grubu dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilenlerin yaş ortalaması kontrol grubunda $35,4 \pm 11,9$, hasta grubunda $27,4 \pm 8,5$ olarak saptanmıştır. Kontrol grubunun yaş ortalaması hasta grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek olarak saptanmıştır ($p < 0,001$) (Tablo 8).

Toplam sayının %65,3'nü ($n=51$) kadın cinsiyet oluştururken erkek cinsiyet %34,6 ($n=27$) kadarını oluşturdu. Bu durum kontrol grubunda 33 (%80,4) kadın ve 8 (%19,5) erkek şeklinde iken, hasta grubunda 18 (%48,6) kadın ve 19 (%52,3) erkek olarak saptandı ($p=0,003$) (Tablo 9).

Kontrol grubunda 8 (%19,5) kişi, hasta grubunda 15 (%40,5) kişi ve toplamda da 23 (%29,4) kişi sigara içtiğini ifade etti. Sigara içme durumu açısından iki grupta da benzer bir tablo hakim divede gruplar arasında istatistik olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,4$) (Tablo 9).

Kontrol grubunda 32 (%78) kişi, hasta grubunda 12 (35,2) kişi evli iken, kontrol grubunda 9 (%22) kişi, hasta grubunda 22 (%64,8) bekar olarak saptanmıştır. Toplamda 44 (%58,6) evli ve 31 (%41,4) bekar bulunmaktadır ($p < 0,001$) (Tablo 9).

Kontrol grubunda ortalama vücut kitle indeksi $24,9 \pm 4,0$ kg/m² iken hasta grubunda $23,4 \pm 3,6$ kg/m² olarak saptandı ve kontrol grubundakilerin vücut kitle indeksi ile hasta grubuna ait vücut kitle indeksi arasında anlamlı düzeyde fark yoktu ($p=0,144$) (Tablo 8).

Kontrol grubunda CTRP-9 konsantrasyonu $141,2 \pm 69,2$ iken hasta grubunda $101,4 \pm 48,0$ olarak saptandı ve kontrol grubundakilerin CTRP-9 konsantrasyonları hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ($p=0,002$) (Tablo 8).

Diğer laboratuvar değerlerine bakıldığında AKŞ, TKŞ, HbA1C, ALP, kreatinin, b12 vitamini, folik asit düzeylerinin hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p < 0,05$). Magnezyum değerinin ise hasta grubunda daha düşük olduğu saptandı ($p=0,026$). Grupların laboratuvar değerleri ile ilgili verileri Tablo 8'de sunulmuştur (Tablo 8).

Kontrol ve hasta grubunun ayrıntılı demografik ve laboratuvar incelemelerinin sonuçları Tablo 8 ve Tablo 9’da ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 8. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve laboratuvar değerleri

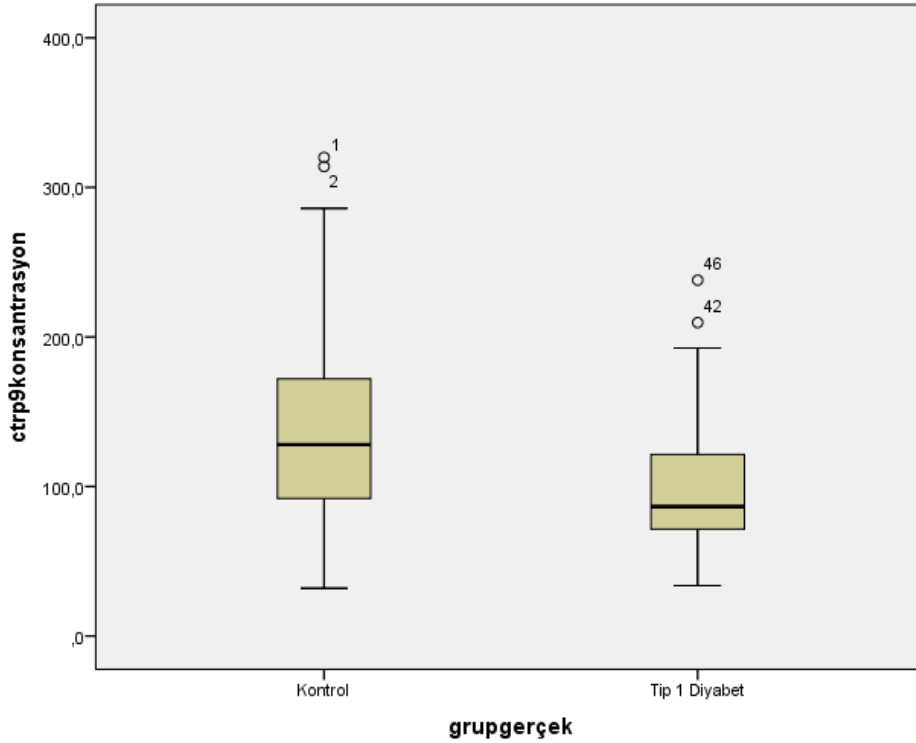
	Kontrol grubu	Hasta grubu	Total	P değeri
Hasta sayısı	41(%52,5)	37(%47,5)	78(%100)	
Yaş	35,4±11,9	27,4±8,5	31,6±11,1	0,001
BMI (kg/m²)	24,9±4,0	23,4±3,6	24,2±3,8	0,144
CTRP-9konsantrasyon(pg/ml)	144,2±69,2	101,4±48,0	122,3±62,9	0,002
AKŞ (mg/dl)	92,2±12,4	255,4±113,7	169,6±113,3	0,000
TKŞ (mg/dl)	105,5±13,9	309,3±110,0	202,2±127,5	0,000
HbA1C (%)	5,5±0,4	9,8±2,2	7,5±2,7	0,000
BUN (mg/dl)	12,8±6,3	12,8±9,2	12,8±7,8	0,684
Kreatinin(mg/dl)	0,7±0,5	0,8±0,4	0,7±0,5	0,010
ALT (IU/L)	19,7±16,8	24,0±25,3	21,7±21,2	0,779
AST (IU/L)	27,8±62,9	23,4±22,5	25,7±47,9	0,841
ALP (IU/L)	71,8±32,2	105,2±58,0	89,6±50,2	0,004
GGT(IU/L)	31,7±66,5	18,6±14,3	24,6±46,0	0,478
Albumin (g/dL)	4,3±0,4	4,3±0,4	4,3±0,4	0,582
Kolesterol(mg/dl)	193,2±63,8	172,3±56,3	183,3±60,9	0,089
HDL(mg/dl)	53,6±12,2	57,1±16,1	55,2±14,2	0,275
Trigliserid(mg/dl)	121,1±66,5	115,9±114,6	118,7±91,5	0,121
LDL(mg/dl)	119,6±37,1	105,1±46,1	112,7±42,0	0,129
Ürik asit(mg/dl)	4,9±4,5	4,1±1,8	4,5±3,4	0,446
Total protein (mg/dl)	7,1±0,6	7,1±0,6	7,2±0,7	0,877
HGB (g/L)	13,6±2,0	14,8±2,2	14,2±2,2	0,653
MCV (fL)	83,4±5,3	81,9±6,2	83,7±5,8	0,090
MCHC(g/dl)	28,8±3,1	29,4±3,4	29,1±3,3	0,319
Platelet (10⁹/L)	288,9±71,8	267,5±60,4	278,8±67,1	0,160
WBC(10⁹/L)	8,2±4,4	7,8±2,1	8,0±3,5	0,479
Nötrofil (10⁹/L)	5,2±4,0	4,5±1,4	4,9±3,1	0,952
Lenfosit (10⁹/L)	2,2±0,6	2,2±0,6	2,2±6,6	0,706
TSH (IU/mL)	1,8±1,2	2,2±2,8	2,0±2,1	0,634
FT4(IU/mL)	0,9±0,1	1,0±0,2	1,0±0,2	0,095
Kalsiyum(mg/dl)	9,5±0,7	9,3±0,4	9,4±0,6	0,184
Magnezyum(mg/dl)	1,9±0,2	1,8±0,1	1,8±0,2	0,026
PTH(pg/ml)	61,8±27,5	58,8±70,1	59,4±64,2	0,322
25 Hidroksi D vitamini (ng/ml)	23,3±16,8	16,6±9,2	19,1±12,8	0,231
Ferritin(ml/ng)	51,4±67,0	92,6±119,4	70,5±96,3	0,374
Demir (µg/dl)	92,5±44,9	61,7±30,6	76,8±40,9	0,100
DBK(µg/dl)	252,3±107,1	260,5±92,8	256,5±99,3	0,788
B12vitamini(pg/ml)	311,1±100,0	478,7±320,6	394,9±250,3	0,002
Folik asit(ng/ml)	7,5±3,0	9,3±2,8	8,4±3,1	0,028

Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunun kategorik verilerinin karşılaştırmalı analizi

	Kontrol grubu	Hasta grubu	Total	P değeri
Hasta sayısı	41(%52,5)	37(%47,5)	78(%100)	
Cinsiyet				0,003
Erkek	8(%19,5)	19(%51,3)	27(%36,4)	
Kadın	33(%70,5)	18(%48,7)	51(%63,6)	
Medeni durumu				*0,000
Evli	32(%78)	12(%35,2)	44(%58,6)	
Bekar	9(%22)	22(%64,8)	31(%41,4)	
Sigara içme durumu				0,4
İçiyor	8(%19,5)	15(%40,5)	23(%29,4)	
İçmiyor	33(%70,5)	22(%59,5)	55(%70,6)	

CTRP-9 konsantrasyonu anlamlı olarak kontrol grubunda hasta grubuna göre yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Şekil 4).

Şekil 5. CTRP-9 konsantrasyonunun gruplar arası karşılaştırmalı grafiği



CTRP-9 konsantrasyonu ile açlık kan şekeri arasında anlamlı düzeyde negatif bir korelasyon olduğu görüldü ($r=-0,307$ $p=0,006$) (Tablo10). Ayrıca CTRP-9 konsantrasyonu ile tokluk kan şekeri arasında anlamlı düzeyde negatif bir korelasyon olduğu izlendi ($r=-0,331$ $p=0,003$) (Tablo10). CTRP-9 konsantrasyonu ile kreatin arasında anlamlı düzeyde negatif bir korelasyon olduğu görüldü ($r=-0,246$ $p=0,03$) (Tablo10). CTRP-9 konsantrasyonu ile HbA1c arasında anlamlı düzeyde negatif bir korelasyon olduğu izlendi ($r=-0,355$ $p=0,001$) (Tablo10).

CTRP-9 konsantrasyonu ile ALT arasında anlamlı düzeyde negatif bir korelasyon olduğu görüldü ($r=-0,305$ $p=0,007$) (Tablo10). Benzer şekilde CTRP-9 konsantrasyonu ile AST arasında anlamlı düzeyde negatif bir korelasyon olduğu görüldü ($r=-0,343$ $p=0,002$) (Tablo10).

CTRP-9 konsantrasyonu ile sigara kullanımı, medeni durum, cinsiyet, vücut kitle indeksi, yaş, kolesterol, ldl, trigliserit, hdl, tsh, ft4, ggt, alp, bun, kalsiyum, magnezyum, pth, 25 hidroksi d vitamini, ürik asit, total protein, albumin, hgb, mcv, mchc, plt, wbc, lenfosit, nötrofil, ferritin, demir, demir bağlama kapasitesi, b12 vitamini, folik asit arasında anlamlı düzeyde bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo10).

Tablo 10. Hastalara ait verilerin korelasyon analiz sonuçları

	CTRP-9 KONSANTRASYONU	ÇALIŞMA GRUBU
CTRP-9 KONSANTRASYONU		r=-0,361p=0,001
ÇALIŞMA GRUBU	r=-0,361 p=0,001	
SİĞARA KULLANIMI	r=0,117p=0,306	r=-0,230p=0,043
MEDENİ DURUM	r=-0,153p=0,189	r=0,432 p=0,000
CİNS	r=0,120 p=0,294	r=-0,334p=0,003
BMİ	r=0,086p=0,452	r=-0,166 p=0,145
YAŞ	r=0,066p=0,568	r=-0,370 p=0,001
AKŞ	r=-0,307 p=0,006	r=0,788 p=0,000
TKŞ	r=-0,331 p=0,003	r=0,864 p=0,000
KREATİN	r=-0,246 p=0,030	r=0,294 p=0,009
HBA1C	r=-0,355 p=0,001	r=0,861 p=0,000
KOLESTEROL	r=-0,101 p=0,380	r=-0,194p=0,089
LDL	r=-0,082p=0,476	r=-0,206 p=0,071
TRİGLİSERİT	r=-0,164p=0,154	r=-0,178 p=0,121
HDL	r=0,057 p=0,622	r=0,125p=0,276
TSH	r=0,141 p=0,219	r=0,054 p=0,637
FT4	r=0,141p=0,219	r=0,190 p=0,095
ALT	r=-0,305p=0,007	r=0,032 p=0,781
AST	r=-0,343p=0,002	r=0,023 p=0,842
GGT	r=-0,212p=0,093	r=-0,089 p=0,483
ALP	r=-0,126p=0,328	r=0,367 p=0,003
BUN	r=-0,123p=0,290	r=-0,047 p=0,687
KALSİYUM	r=0,046p=0,701	r=-0,158 p=0,186
MAGNEZYUM	r=0,043 p=0,731	r=-0,275 p=0,024
PHT	r=-0,190 p=0,333	r=-0,191 p=0,331
25 HİDROKSİ D VİT	r=0,122p=0,485	r=-0,206 p=0,236
ÜRİK ASİT	r=-0,204p=0,139	r=-0,105 p=0,451
TOTAL PROTEİN	r=0,208 p=0,099	r=-0,020 p=0,878
ALBUMİN	r=0,077 p=0,524	r=-0,066 p=0,586
HGB	r=-0,201 p=0,078	r=0,314p=0,005
MCV	r=-0,038 p=0,741	r=-0,193 p=0,090
MCHC	r=-0,073 p=0,525	r=0,114p=0,322
PLT	r=0,097 p=0,400	r=0,179p=0,117
WBC	r=0,012 p=0,916	r=0,082 p=0,478
NÖTROFİL	r=0,030 p=0,795	r=-0,007p=0,953
LENFOSİT	r=-0,110 p=0,340	r=0,050 p=0,677
FERRİTİN	r=-0,153 p=0,223	r=0,111 p=0,378
DEMİR	r=-0,017 p=0,910	r=-0,377p=0,011
DBK	r=0,174 p=0,259	r=0,059 p=0,703
B12 VİT	r=-0,090 p=0,482	r=0,383 p=0,002
FOLİK ASİT	r=-0,245 p=0,072	r=0,327 p=0,015

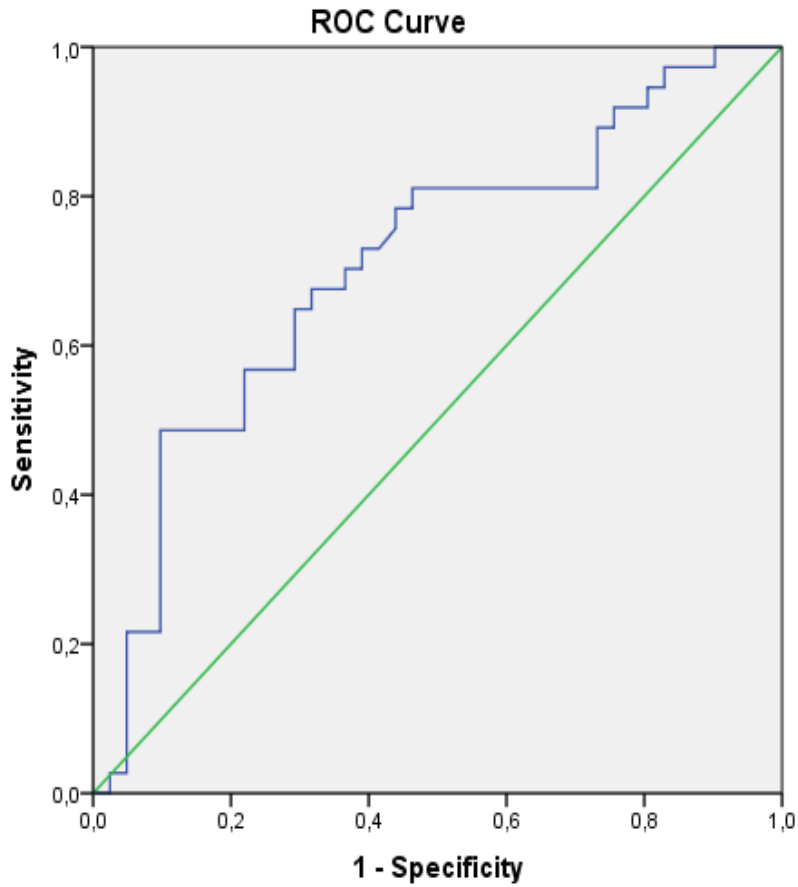
Multipl regresyon yapıldığında tip 1 dm de CTRP-9 yaş, bmi, cinsiyetten bağımsız olarak düşük bulunmuştur(Tablo11).

Tablo11:CTRP-9' un yaş, bmi ve cinsiyetle olan ilişkisi

	B	Sig.
Step 1 ^a ctrp9konsantrasyon	-,013	,009
Cins	-1,979	,003
Bmi	,063	,494
Yas	-,115	,002
Sabit	6,869	,005

ROC ANALİZİ yapıldığında tip 1 DM'te CTRP-9 <112 değeri tip 1 diyabeti %70 sensitif %64 spesifise ile predikte etmektedir(Şekil 5).

Şekil 6:CTRP-9 sensitivite ve spesivite oranları



Diagonal segments are produced by ties.

CTRP-9 konsantrasyonunun yapılan rok analizinde eğri altında kalan alan 0,709 olarak sonuçlandı. Standart sapma 0,06 p değeri 0,002 ile anlamlı olarak değerlendirildi. %95 güven aralığı alt sınır 0,592 üst sınır 0,826 olarak görüldü (Tablo 12).

Tablo 12:CTRP-9 konsantrasyonu rok analizi

Test Sonuç Değişkeni: CTRP-9 Konsantrasyon

Alan	Standart sapma	P değeri	Asimptotik 95% Güven Aralığı	
			Alt sınır	Üst sınır
,709	,060	,002	,592	,826

5.TARTIŞMA

Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya ve Endokrinoloji Klinikleri tarafından multidisipliner olarak planlanmış olan bu çalışmada tip 1 DM tanısı ile Endokrinoloji kliniği tarafından takip edilen diyabetik hastalarda hastalık gidişatını etkilemesi olası C1q(TNF-İlişkili Protein 9) CTRP-9 konsantrasyonunun araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda birbiri ile ilişkili anlamlı veriler elde edilmiş olup bu verilerin daha sonra yapılacak olan çalışmalarda yol gösterici olacağı kanaatindeyiz.

Çalışmamız Tip 1 diyabetli hastalarda CTRP-9 serum düzeylerini araştıran literatürdeki ilk çalışmadır. Tip 1 diyabetli hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında yaptığımız 78 kişinin katıldığı bu çalışmada sağlıklı bireylerin CTRP-9 serum düzeylerinin Tip 1 diyabetli hasta grubuna göre daha yüksek olduğu bulundu. Ayrıca AKŞ, TKŞ, HbA1C, ALP, kreatinin, b12 vitamini, folik asit değerlerinin Tip 1 diyabetli hasta grubunda, magnezyum değerinin ise sağlıklı kontrol grubunda daha yüksek olduğu görüldü. CTRP-9 ile AKŞ, TKŞ, HbA1C, ALT, AST, kreatinin arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı. Fakat CTRP-9 serum konsantrasyonu ile sigara kullanımı, medeni durum, cinsiyet, vücut kitle indeksi, yaş, kolesterol, ldl, trigliserit, hdl, tsh, ft4, ggt, alp, bun, kalsiyum, magnezyum, pth, 25 hidroksi d vitamini, ürik asit, total protein, albumin, hgb, mcv, mchc, plt, wbc, lenfosit, nötrofil, ferritin, demir, demir bağlama kapasitesi, b12 vitamini, folik asit arasında anlamlı düzeyde bir fark saptanmadı.

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin doku düzeyindeki etkisinde bozukluk nedeniyle kronik hipergliseminin eşlik ettiği medikal bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır (77). Diyabet aynı zamanda önemli bir halk sağlığı sorunu ve ciddi maliyeti olan kronik bir hastalıktır. Ölüm nedenleri arasında çoğu ülkede ilk beş nedenden birini oluşturmaktadır(2). IDF'nin 2015 yılındaki verilerine göre dünya genelinde 20-79 yaşlarında olan tahmini 425 milyon yetişkinin diyabet olduğu ve 2040 yılında bu sayının 642 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (3). Türkiye'de ise IDF 2015 verilerine göre diyabetli birey sayısı 6,3 milyon ve prevalansı %12,8 olarak hesaplanmıştır (4). Diyabet sağlık harcamalarının yaklaşık %12 kadarını oluşturur. ADA'nın 2012 hesaplamalarına göre diyabetin yaklaşı toplam maliyetinin

245 milyar dolara çıktığı düşünülmektedir. Diyabet her geçen gün hem ülkemiz hem de tüm dünya için giderek ciddiyeti artan ve üzerinde multidisipliner çalışmalar gerektiren bir hastalıktır.

Diyabet genel olarak 4 başlıkta sınıflandırılır. Genellikle otoimmün b-hücre yıkımına bağlı insülin eksikliğiyle giden form tip 1 DM olarak adlandırılır (78). İnsülin direncine bağlı ilerleyici B-hücre yetersizliğiyle giden form tip 2 DM olarak adlandırılır. Daha öncesinde aşikar diyabet tanısı olmayan gebelerde gebeliğin 2. veya 3. trimesterde çıkan form gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) olarak adlandırılır(78).Diğeriisespesifikbazıtiplerinoluşturduğödördüncüformdur.

Tip 1 diyabet genetik yatkınlığın ve büyük ölçüde bilinmeyen çevresel faktörlerin birleşiminin bir sonucu olarak ortaya çıkan ve mutlak insülin eksikliği ile seyreden daha çok çocukluk ve adölesan çağda görülen bir hastalıktır. Hastalık genelde semptomatik ve akut başlangıçlı olarak ortaya çıkar. Klasik belirtiler poliüri, polidipsi ve polifaji olarak ortaya çıkar (50). Tip 1 diyabetli hastalarda tedavi, tıbbi beslenme tedavisi, fiziksel aktivite, insülin tedavisi ve diyabetin akut komplikasyonlarının tedavisi şeklinde özetlenebilir. TedavideTip 1 diyabetlilerde fizyolojiyi taklit etmesi nedeni ile bazal-bolus insülin replasmanı kullanılması önerilmektedir. Ayrıca normale yakın glisemi hedeflerine ulaşmak,tedavi sırasında gelişebilecek hipoglisemiye azaltmak için hastalarda insülin pompa tedavisi düşünülebilir. Hastalara tıbbi beslenme tedavisinin bir parçası olarak karbonhidrat sayımı ve karbonhidrat/insülin oranının nasıl hesaplanacağına dair eğitim verilmelidir (79). Diyabet eğitiminin kapsamı kişinin bireyselleştirilmiş eğitim almasını sağlama, davranış değişikliğini teşvik etme, tedavi planlaması, uygulama ve sonu çdeğerlendirmeyiiçerir.

Diyabetin komplikasyonları temelde akut ve kronik olarak ikiye ayrılır. Bu komplikasyonlar hastalığın seyri, tedavisi, mortalite ve morbiditeyi doğrudan etkilemesi sebebiyle önemlidir.Kronik komplikasyonları kendi içinde makrovasküler ve mikrovasküler olarak ikiye ayırmak mümkündür. Makrovasküler olarak serebrovasküler hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar ve periferik damar hastalıklarından söz edilebilir. Mikrovasküler komplikasyonlar olarak da diyabetik nefropati, retinopati ve nöropati görülebilir. Bunların içinde diyabetli hastalardaki en önemli morbidite ve mortalite nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Koroner arter hastalığı riski diabet hastalarında normal popülasyona göre 2-4 kat daha fazla görülmektedir(7).

1994 yılında leptin yağ dokusundan türetilen ilk adipokin olarak tanımlandı (80). O zamandan beri yapılan çalışmalar yağ dokusunun karaciğer, hipotalamus, pankreas ve iskelet kası dahil diğer organlarla iletişim kurarak tüm vücut metabolizmasını düzenleyen oldukça aktif bir endokrin organ olduğunu göstermiştir (81,82). Özellikle yağ dokusundan salgılanan ctrp ailesinden insülin duyarlaştırıcı etkisi kanıtlanan CTRP- 9'un glukoz metabolizması ve endotel fonksiyonunda rol aldığı gösterilmiştir (74).

CTRP-9 dislipidemi, koroner arter hastalığı, diabetes ve bunların beraber olduğu metabolik sendromun patogeneğinde kritik bir öneme sahiptir (83). Çalışmamızda anti-inflamatuar ve kardioprotektif olan, kan glukozunu ve hepatosteatozu azalttığı daha önceki çalışmalarda ortaya konulan CTRP-9' un sağlıklı bireyler ile Tip 1 diyabetli hastalardaki serum konsantrasyonları arasında fark olup olmadığı araştırılmıştır.

Yaptığımız bu çalışmadakontrol grubundaki sağlıklı bireylerin CTRP-9 serum konsantrasyonlarının hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$). Benzer şekilde Ahmed SF. ve arkadaşlarının koroner arter hastalığı olan tip 2 diyabetli postmenopozal kadınlarda yaptığı çalışmada kontrol grubundaki kişilerin CTRP-9 serum konsantrasyonları tip 2 diyabet olan hasta grubuna göre yüksek olarak bulunmuştur (84). Aksi şekilde Moradi ve arkadaşlarının tip 2 diyabetli ve koroner arter hastalığı bulunan kişiler üzerinde yaptığı çalışmada hasta grubunun CTRP-9 serum konsantrasyonları sağlıklı gruba göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (85). Bai ve arkadaşlarının tip 2 diyabetli hastalarda yaptığı çalışmada CTRP-9 serum konsantrasyonunun tip 2 diyabetli hastalarla hasta olmayan kontrol grubu arasında anlamlı bir fark içermediğini gösterdi (86). Fakat Hwang ve arkadaşlarının prediyabet ve tip 2 diyabetlilerde yaptığı çalışmada sağlıklı bireylerde CTRP-9 serum düzeyleri daha yüksek bulunmuş ve bizim çalışmamızı destekler nitelikte sonuçlar vermiştir (87). Bu da CTRP-9 serum konsantrasyonları düşük bireylerin serum glukoz yüksekliği, kardiyovasküler hastalık riski ve hepatosteatoz açısından daha fazla risk taşıdığını göstermektedir.

Bu çalışmada multipl regresyon yapıldığında tip 1 diyabette CTRP-9 yaş, bmi, cinsiyetten bağımsız olarak düşük bulunmuştur. Ahmed SF. ve arkadaşlarının koroner arter hastalığı olan tip 2 dm'li postmenopozal kadınlarda yapılan çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (84). Hwang ve arkadaşlarının yaptığı metabolik

sendrom ve visseral obezitede CTRP-9 konsantrasyon çalışması dabunu destekleyici özelliğindedir (87). Bu çalışmalarda hasta grupta yaş, bmi ve cinsiyetin CTRP-9 üzerine etkisinin olmadığını göstermektedir.

Bizim çalışmamızda CTRP-9 serum konsantrasyonları ile vücut kitle indeksi arasında anlamlı düzeyde bir fark saptanmazken ($p>0,05$) Ahmed SF. ve arkadaşlarının koroner arter hastalığı olan tip 2 diyabetli postmenopozal kadınlar üzerinde yaptığı çalışmada aksi yönde anlamlı düzeyde fark saptanmıştır ($p<0,05$) (84). Hwang ve arkadaşlarının yaptığı metabolik sendrom ve visseral obezitede CTRP-9 konsantrasyon çalışmasında da bizim çalışmamızın aksi şekilde CTRP-9 konsantrasyonları ile vücut kitle indeksi arasında anlamlı düzeyde negatif korelasyon bulunmuştur ($p<0,05$) (87). Karasek ve arkadaşlarının tip 2 diyabetli hastalar üzerinde yaptığı bir diğer çalışmada CTRP-9 ile metabolik sendrom arasında negatif anlamlı bir ilişki saptanmış ($p<0,05$) (88). Diğer çalışmalarda bizim çalışmamızın aksi yönünde sonuçlar çıkması beklenen bir durumdu. Diğer çalışmaların büyük bir kısmı obez ve tip 2 diyabetli hastalar üzerinde çalıştığından bu yönde sonuçlar vermesi kaçınılmazdı.

Hwang ve arkadaşlarının 221 kişi üzerinde yaptığı metabolik sendrom ve visseral obezitede CTRP-9 konsantrasyon çalışmasında CTRP-9 serum düzeyleri daha düşük olan hastalarda prediyabet ve diyabet riskinin arttığı ortaya koyulmuştur (87). Bir başka çalışmada Peterson ve arkadaşları CTRP-9 ile obezite ve metabolik sendrom ilişkisinin araştırmış ve CTRP-9'un insülin direnci üzerine olumlu etkilerini saptamışlardır (89). Benzer şekilde Wong ve arkadaşlarının yaptığı farelerde serum glukozunu azaltan CTRP-9'un tanımlanması ve karakterizasyonu çalışmasında CTRP-9 kodlayan geni adenovirüs aracılığıyla enjekte ettiği farelerin serum glukozunun istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdiği gözlemlenmiştir (90). Tüm bu çalışmalar bizim çalışmamızda CTRP-9 serum seviyelerinin AKŞ ve TKŞ ile anlamlı olan negatif korelasyon göstermesini desteklemektedir. Fakat Jia ve arkadaşlarının 106 tip 2 diyabetli, 92 bozulmuş açlık glukozu olan toplamda ise 306 kişi üzerinde yaptığı çalışmada diğer çalışmaların aksine tip 2 diyabetli ve bozulmuş açlık glukozu olan kişilerde hasta olmayan kontrol grubuna göre dolaşımda CTRP-9 düzeylerinin arttığı sonucuna varılmıştır (91). İnsülin direnciyle seyreden polikistik over sendromlu hastalar üzerinde çalışan Forouhi ve arkadaşları CTRP-9 düzeyi açısından polikistik over sendromlu hastalar ile hasta olmayan grup arasında anlamlı

bir fark olmadığı sonucuna vardılar ($p>0,05$) (92).

Çalışmamız CTRP-9 serum düzeyleri ile HbA1c arasında anlamlı düzeyde negatif bir korelasyon olduğunu gösterdi ($r=0,355$ $p=0,001$). Hwang'ın arkadaşlarının yaptığı metabolik sendrom ve visseral obezitede CTRP-9 konsantrasyon çalışması ve Wong'un arkadaşlarının yaptığı farelerde serum glukozunu azaltan CTRP-9'un tanımlanması ve karakterizasyonu çalışması da bizim bu bulgumuzu destekler yönde sonuçlar vermiştir (87, 90).

Yaptığımız bu çalışmada CTRP-9 konsantrasyonu ile kreatin arasında anlamlı düzeyde negatif bir korelasyon olduğu ($r=-0,246$ $p=0,03$) görüldü. Diyabette artan nefropatinin bir sonucu olarak bu durumun ortaya çıktığını söylemek yanlış olmaz. Tüm kronik komplikasyonlarda olduğu gibi diyabetik nefropatinin patogeneğinde kronik hiperglisemi vardır. Bundan dolayı kronik hipergliseminin tetiklediği bazı metabolik, hemodinamik, genetik faktörler, çeşitli intrasellüler yolaklar, büyüme faktörleri ve sitokinler nefropatinin gelişiminden sorumlu tutulmuştur. Ancak net bir mekanizma açıklanamamıştır (56). Fujita ve arkadaşlarının 28 kişilik tip 2 diyabetli hastalar üzerinde yaptığı çalışmada kanda CTRP-9 tespit edilen grup ile tespit edilmeyen grup arasında idrar albumin/kreatin oranında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu ortaya konmuştur (93). Bu da bize ilerleyen dönemlerde yapılacak çeşitli çalışmalarla birlikte CTRP-9'un diyabetik nefropatiyi gösteren bir biyokimyasal marker olarak kullanılabileceği yönünde olumlu sinyaller vermektedir. CTRP-9 konsantrasyonu ile ALT arasında anlamlı düzeyde negatif bir korelasyon olduğu ($r=0,305$ $p=0,007$) ve benzer şekilde CTRP-9 konsantrasyonu ile AST arasında anlamlı düzeyde negatif bir korelasyon olduğu görüldü ($r=0,343$ $p=0,002$). Daha önce hepatosteatozu önleyici etkisini vurguladığımız CTRP-9'un bu duruma sebep olduğunu söyleyebiliriz. Jung ve arkadaşlarının yaptığı CTRP-9'un hepatosteatoz ile ilişkili çalışmasında CTRP-9'un glukoz ve yağ metabolizmasında rol aldığı ve bunun sonucu olarak hepatosteatozu azalttığı sonucuna varılmıştır (94). Wei ve arkadaşlarının transgenik fareler üzerinde yaptığı bir diğer çalışmada CTRP-9 serum seviyeleri düşük olan farelerin insülin direnci ve hepatosteatoza daha yatkın olduğu görüldü (95). Fakat Zhang ve arkadaşlarının 82 si NAFLD li 161 hasta üzerinde yaptığı çalışmada NAFLD li hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında CTRP-9 serum düzeyleri açısından anlamlı fark olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). Ayrıca bu çalışma BMI VE ALT'nin CTRP-9 ile değil NAFLD ile ilişkili bağımsız

faktörler olduğunu göstermiştir(96).

Çalışmamızda CTRP-9 ile HDL, LDL ve TG arasında anlamlı düzeyde bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Bai ve arkadaşlarının tip 2 diyabetli hastalarda yaptığı çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde CTRP-9 ile HDL, LDL ve TG arasında anlamlı düzeyde bir fark saptanmadı (86). Oysaki Jung ve arkadaşlarının yaptığı CTRP-9'un hepatosteatoz ile ilişkili çalışmasında CTRP-9'un yağ metabolizması üzerinde olumlu yönde düzenleyici bir etkiye sahip olduğu kanıtlanmıştır (90). Gene Jung ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer şekilde Hwang ve arkadaşlarının yaptığı metabolik sendrom ve visseral obezitede CTRP-9 konsantrasyon çalışmasında da CTRP-9 ile HDL, LDL ve TG arasında anlamlı düzeyde fark saptanmıştır ($p>0,05$) (85). Ahmed SF. ve arkadaşlarının koroner arter hastalığı olan tip 2 diyabetli postmenopozal kadınlar üzerinde yaptığı çalışmada bize CTRP-9'un lipid metabolizması üzerinde olumlu etkilere sahip olduğunu ispatlamaktadır (84). Yang ve arkadaşlarının CTRP-9 ile lipid metabolizması ve kardiyovasküler koruma ilişkisini araştırdığı çalışmada CTRP-9'un lipid metabolizması üzerinde faydalı etkisinin olduğu bulunmuştur (97). Fakat bahsedilen bu çalışmaların büyük bir kısmında hasta grupları tip 2 diyabetli, koroner arter hastalığı olan veya obez hastalardan oluştuğu için sonucun bu şekilde çıkması beklenen bir durumdur. Bu durum bizim çalışmamızdaki hasta popülasyonunun nispeten genç yaşta olup henüz lipid profillerinin etkilenmemesiyle ve diyabet süresinin kısa olmasıyla alakalı olabilir.

Takahiro ve arkadaşlarının yaptığı CTRP-9 ile akut miyokard infarktüsünü arasındaki ilişkiyi araştıran geniş kapsamlı çalışmada CTRP-9'un miyokard enfarktüsüne karşı koruyucu olduğunu gösterdi. Ayrıca yüksek CTRP-9 serum konsantrasyonlu farelerde kalbin sistolik ve diastolik fonksiyonlarının daha efektif olduğunu ispatladı. CTRP-9 serum konsantrasyonlarının artırılması akut kardiyak hasarın önlenmesinde faydalı olabileceği görüşüne varıldı (98). Zhao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada miyokardiyal iskemi reperfüzyon hasarlarında CTRP-9'un koruyucu etkisinin gösterilmesi de bunu desteklemektedir (99). Aynı zamanda Yamaguchi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CTRP-9'un nitrik oksit sentaz bağımlı bir yoldan iskemiye yanıt olarak revaskülarizasyonu uyardığını kanıtlamıştır(100). Su ve arkadaşlarının diyabetik fareler üzerinde yaptığı bir başka çalışmada CTRP-9 serum konsantrasyonu düşük olan farelerde kardiyak hasarın daha

fazla olduğunu gösterdi (101). Yang ve arkadaşlarının CTRP-9 ile lipid metabolizması ve kardiyovasküler koruma ilişkisini araştırdığı çalışmada CTRP-9'un kardiyak koruma sağladığını ispatladı (97). Adipositokinlerin ve miyokinlerin kardiyovasküler hastalıklardaki koruyucu rollerini araştıran Ouchi ve arkadaşları CTRP-9'un bu anlamda olumlu yönleri olduğu sonucuna vardılar (102). Gao ve arkadaşlarının 344 kişinin katıldığı çalışmalarında 168 kişinin kalp yetmezliği bulunuyordu. New York kalp cemiyetinin sınıflamasına göre bu 168 kişi değişik derecelerde kalp yetmezliğine sahipti. Bu çalışmada kalp yetmezliğinin derecesi ne kadar yüksekse CTRP-9 serum konsantrasyonları da o oranla düşük bulundu (103). Asada ve arkadaşlarının 216'sı kronik böbrek yetmezliği olan 419 tip 2 diyabetli hasta üzerinde yaptığı çalışmada düşük serum CTRP-9 düzeyinin ateroskleroza yatkınlık oluşturduğu sonucuna varıldı (104). Benzer şekilde Li ve arkadaşları da CTRP-9'un makrofajlardaki pro-enflamatuar sitokinleri azaltarak plak stabilizasyonunu sağladığı ve ateroskleroz için koruyucu bir faktör olduğu kanısına varmışlardır (105). Akut miyokard enfarktüsü ve akut koroner sendromlu hastalar üzerinde Tianjio ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akut miyokard enfarktüsü olan ve akut koroner sendromlu hastaların CTRP-9 serum düzeyleri sağlıklı hasta popülasyonuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0,05$) (106). 278 koroner arter hastalığı olan kişi üzerinde Mingchun ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada sağlıklı gruba göre koroner arter hastalarında CTRP-9 serum düzeylerinin daha düşük olduğunu gösterdi (107). Zhao ve arkadaşları ise CTRP-9'un kalretiküline bağımlı apoptoz inhibisyonu ile miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruma sağladığını ileri sürmüşlerdir (108). Yan ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptığı bir diğer çalışma da bize CTRP-9'un birçok sinyal yolağını uyararak iskemik kalp hasarına karşı koruyucu bir yol üstlendiğini göstermiştir (109). Breibart ve arkadaşlarının hipertrofik fare ve insan kalpleri üzerinde yaptığı çalışmada CTRP-9'un kardiyak hipertrofiyi azalttığı yönünde sonuçlar elde edilmiştir (110). Breibart ve arkadaşlarının çalışmalarına benzer şekilde Zuo ve arkadaşlarının Şangay'da yaptığı çalışmada da CTRP-9'un LKB1 / AMPK sinyal yolu üzerinden kardiyak hipertrofiyi engellediği gösterilmiştir (111). Fakat Appari ve arkadaşlarının bu konuda yaptığı bir diğer çalışmada CTRP-9'un kardiyak hipertrofiyi artırdığı öne sürülmüştür (112). Meng ve arkadaşları CTRP-9'un otofajiyi indükleyerek hipoksiye bağlı kardiyomiyoit hasarını hafiflettiği sonucuna varmışlardır (113). Shibata ve

arkadaşlarının adinopektinlerin kardiyovasküler hastalıklar üzerindeki etkilerini araştırdıkları çalışmalarında CTRP-9'un kardiyoprotektif bir adinopektin olduğu sonucu ortaya çıkmıştır (114). Tüm bu çalışmalar doğrultusunda CTRP-9 serum konsantrasyonları daha düşük olan tip 1 diyabetli hasta grubumuzun kardiyak açıdan daha fazla risk taşıdığını söyleyebiliriz.

CTRP-9 ile ilgili başka konularda da çeşitli çalışmalar vardır. Örneğin; Li ve arkadaşlarının diyabetik fareler üzerinde yaptığı çalışma CTRP-9'un retinal inflamasyonu hafiflettiği ve kan-retina bariyerini koruduğu gözlenmiştir. Bu da CTRP-9'un diyabetik retinopatinin erken evresinde vasküler hasarı hem kalitatif hem kantitatif azaltacağını düşündürmektedir (115). Bir başka çalışmada Korman ve arkadaşları intersistiyel akciğer hastalığında CTRP-9 artışı olduğu sonucuna varmışlardır (116). Dai ve arkadaşlarının serebral infarktüs ile CTRP-9 serum düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırdığı hastalarda yaptığı çalışma özellikle aterosklerotik serebral enfarktüs olan hastalarda serum CTRP-9'un sağlıklı olan kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük olduğunu gösterdi. Bu nedenle yüksek CTRP-9 seviyesinin serebral enfarktüs için koruyucu bir faktör olduğu düşünüldü. İlerleyen dönemlerde CTRP-9 serebral enfarktüsün sınıflandırılmasında, hastalığı önlemede ve tedavinin gidişatında kullanılan bir marker olabilir (117). Jiang ve arkadaşlarının 60' ı periferik damar hastalıklı 200 tip 2 diyabetli hasta üzerinde yaptığı çalışmada şiddetli periferik arter hastalığı olan diyabetli hastaların hafif ve orta derecede periferik arter hastalığı gruplarına sahip diyabetli hastalara göre daha yüksek CTRP-9 serum düzeylerine sahip olduğu görüldü (118). Bir başka çalışmada Rasooli ve arkadaşları CTRP-9 ile multipl skleroz arasındaki ilişkiyi araştırdı. Çalışmaya dahil ettikleri 26' sı multipl skleroz hastalığı bulunan ve 24' ü sağlıklı olan kadınlar arasında CTRP-9 serum konsantrasyonları açısından fark saptanmadı ($p>0,05$) (119). CTRP-9 tüm bu özellikleriyle üzerinde daha birçok çalışma yapılması gereken bir adipokindir. Henüz etkileri ve mekanizması tam olarak aydınlatılmamış bu adipokinin ilerleyen dönemlerde yapılacak çeşitli çalışmalarla özelliklerinin tam anlamıyla gün yüzüne çıkartılacağını düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızda verdiği sonu çara dayanarak CTRP-9'un etkilerini ortaya çıkarması bakımından faydalı olacağı kanaatindeyiz.

Metabolik sendrom, hiperlipidemi, obezite, diyabet, hepatosteatoz ve koroner arter hastalığı birbirleriyle ilişkili kavramlardır. Çalışmamızda üzerinde durduğumuz

CTRP-9 tüm bunlar üzerinde etkiye sahip olduğu gösterilen bir adipokin olarak dikkat çekmektedir. Aksini iddia eden nadir çalışmalar olsa da bizim çalışmamız da dahil olmak üzere birçok çalışmada CTRP-9'un diyabet ve ilişkili olduğu durumlar üzerinde olumlu etkileri olduğu ispatlanmıştır.

Çalışmamızı kısıtlayan birkaç etken söz konusuydu. Bunlardan birincisi hasta popülasyonunda ve ya kontrol grubunda bulunan diyabete eşlik eden hastalıkların CTRP-9 üzerindeki etkilerinin bilinmemesiydi. İkincisi hasta popülasyonunda diyabete eşlik eden hastalıkların CTRP-9 üzerindeki etkilerinin bilinmemesiydi. Üçüncüsü ise çalışma grubundaki hastaların sayıları kesin bir sonuç çıkarmak için yeterli değildi. Bu sınırlamalara rağmen çalışmamız tip 1 diyabetli hastalarda CTRP-9 serum düzeylerini araştıran ender çalışmalardandır.

Sonuç olarak çalışmamızda CTRP-9'un tip 1 diyabetli hastalarda serum seviyelerinin daha düşük olduğu bulundu. AKŞ, TKŞ, HbA1C, ALP, kreatinin, b12 vitamini, folik asit değerlerinin hasta grubunda, magnezyum değerinin ise kontrol grubunda daha yüksek olduğu görüldü. CTRP-9 ile AKŞ, TKŞ, HbA1C, ALT, AST, kreatinin arasında anlamlı negatifkorelasyon saptandı. CTRP-9'un daha çok kardiyoprotektif ve glukozu düşürücü etkisi üzerinde duruldu. Bunun yanı sıra metabolik sendrom, hepatosteatoz, insülin direnci gibi durumlar üzerinde olumlu etkilerinin olduğu görüldü. Etki mekanizması henüz tam olarak açıklanamayan bu adinopektinin prediyabet, diyabet ve koroner arter hastaları üzerindeki etkilerini anlayabilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu açıktır.

6. SONUÇLAR

1.CTRP-9 glukozu düşüren, kardiyoprotektif olan, heptosteatozu önleyen, anti-inflamatuar ve immünmodulatör olan bir adinopektindir. Çalışmamızda kontrol grubuna kıyasla tip 1 diyabetli hasta grubunda serum seviyeleri daha düşük olarak gözlenmiştir. Bu da diyabetli hastaların kardiyovasküler hastalık ve heptosteatoz yönünden daha riskli olduğunun göstergesidir.

2.CTRP-9 ile Hba1c arasında anlamlı düzeyde negatif bir korelasyon saptanmıştır. Benzer şekilde AKŞ ve TKŞ de CTRP-9 ile anlamlı düzeyde bir negatif korelasyon saptanmış olup tüm bunlar CTRP-9'un kan glukozunu düşürücü etkisini desteklemektedir.

3. CTRP-9 ile ALT ve AST arasında anlamlı derecede negatif bir korelasyon saptanmış olup bunun hasta grubunda artmış heptosteatoz ile ilişkili olduğu sonucuna varıldı.

4.CTRP-9 ile kreatinin arasında anlamlı derecede negatif bir korelasyon saptandı. Bu da bize hasta grubunda artmış diyabetik nefropatinin sonucu olarak yansıdığına göstergesiydi.

5. Çalışmamızda hasta grubunda AKŞ, TKŞ, Hba1c kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulundu. Bu beklenen bir sonuçtu.

6. Hasta grubunda kontrol grubuna göre magnezyum seviyelerinde düşüklük saptandı. Bunun sebebinin hasta grubunun sahip olduğu ek hastalıklar ve kullandığı ilaçlar olabileceği sonucuna varıldı.

7. Kontrol grubuna kıyasla B12 vitamini, folik asit hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı.

8.Kontrol grubu ile hasta grubu arasında vücut kitle indeksleri açısından anlamlı bir fark yoktu. Hasta grubumuzun tip 1 diyabetli hastalardan oluşması ve kontrol grubunun ek hastalığının bulunmaması bunda etkendi.

9. CTRP-9 ile HDL, LDL ve TG arasında anlamlı düzeyde bir fark saptanmadı. Lipid metabolizması üzerinde etkisi olduğu bilinen CTRP-9 ile HDL, LDL ve TG arasında anlamlı bir fark çıkmaması bu açıdan beklenen bir sonuç değildi.

10.CTRP-9 konsantrasyonu ile tsh, ft4, ggt, alp, bun, kalsiyum, magnezyum, pth, 25 hidroksi d vitamini, ürik asit, total protein, albumin, hgb, mcv, mchc, plt, wbc, lenfosit, nötrofil, ferritin, demir, demir bağlama kapasitesi, b12 vitamini, folik asit arasında anlamlı düzeyde bir fark saptanmadı.



7. KAYNAKLAR

1. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. TEMD. 2018;Onuncubaskı.
2. Deshpande AD, Harris-Hayes M, Schootman M. Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. *Physical therapy*. 2008;88(11):1254-64.
3. Cho N, Shaw J, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes J, Ohlrogge A, et al. IDF Diabetes Atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes research and clinical practice*. 2018;138:271-81.
4. Fan W. Epidemiology in diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Cardiovascular Endocrinology & Metabolism*. 2017;6(1):8-16.
5. Satman I ve TURDEP-II Çalışma Grubu. 32. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi. 13.10.2010, Antalya.
6. Diabetes Atlas | International Diabetes Federation [Internet]. [cited 2018 april 05]. <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/13-diabetes-atlas-seventh-edition.html>.
7. TEMD DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD). 2018.
8. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2015 May 15;308(10):E891-E898
9. *International Journal of Obesity* accepted article preview online, 20 December 2013. doi:10.1038/ijo.2013.242.
10. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes care*. 2004;27(5):1047-53
11. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2017.
12. Ahmed AM. History of diabetes mellitus. *Saudi medical journal*. 2002;23(4):373-8.
13. Bağrıaçık N. Diabetes mellitus: tanımı, tarihçesi, sınıflaması ve sıklığı. *Diabetes Mellitus Sempozyumu*. 1997:9-18.

14. NationalDiabetesFactSheet,2011-ndfs_2011.pdf[Internet].[cited2018april 05]. Available from:https://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs_2011.pdf.
15. 2014 Statistics Report | Data & Statistics | Diabetes | CDC [Internet]. Available from:<https://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics/statistics-report.html>.
16. IDF. diabetes atlas. IDF. seventh edition.2015.
17. Association AD. Economic costs of diabetes in the US in 2012. *Diabetes Care* 2013; 36: 1033–1046. *Diabetes Care*.2013;36(6):1797.
18. TürkiyeDiyabetProgramı2015-2020.SağlıkBakanlığıYayınları.2014:47–49.
19. Globalreport on diabetes. World Health Organization.(2016).
20. Powers AC. “Diabetes mellitus”, Chapter 338 in Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson, JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th edition. New York: McGraw-Hill (2008):2275-2304.
21. Kahn CR. Insulin action, diabetogenes, and the cause of type II diabetes. *Diabetes*.1994;43(8):1066-85.
22. Li Y, Xu W, Liao Z, Yao B, Chen X, Huang Z, et al. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of β -cell function. *Diabetes care*.2004;27(11):2597-602.
23. Ohtsubo K, Takamatsu S, Minowa MT, Yoshida A, Takeuchi M, Marth JD. Dietary and genetic control of glucose transporter 2 glycosylation promotes insulin secretion in suppressing diabetes. *Cell*.2005;123(7):1307-21.
24. Braunwald E FA, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (Eds). Powers AC. Diabetes mellitus. In: *Harrison’s Principles of Internal Medicine*.15 th ed. The McGraw-HillCompanies,:2001:109-143.
25. ThePathogenesisofInsulin-DependentDiabetesMellitus—NEJM[Internet]. [cited 2018 April 05]. Available from:<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199411243312107>.

26. Pak C, McArthur R, Eun H-M, Yoon J-W. Association of cytomegalovirus infection with autoimmune type 1 diabetes. *The Lancet*.1988;332(8601):1-4.
27. Gerstein HC. Cow's Milk Exposure and Type I Diabetes Mellitus: A critical overview of the clinical literature. *Diabetes care*.1994;17(1):13-9.
28. Esteban L, Baxter A. Polyspecificity of autoimmune responses in type 1 (autoimmune) diabetes. *Clinical & Experimental Immunology*.2001;126(2):184-6.
29. İmamoğlu Ş, Ersoy C, Gürdal B. Diabetes mellitus 2009 multidisipliner yaklaşımla tanı, tedavi ve izlem, diabetes mellitusta tıbbi beslenme tedavisi, 3. baskı. Deomed Medikal Yayıncılık.2009:115-21.
30. Noble JA, Valdes AM. Genetics of the HLA region in the prediction of type 1 diabetes. *Current diabetes reports*.2011;11(6):533.
31. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *The Lancet*.2005;365(9467):1333-46.
32. Burant C. Medical management of type two diabetes 5th. American Diabetes Association.2004.
33. EngelgauMM,GeissLS,SaaddineJB,BoyleJP,BenjaminSM,GreggEW,et al. The evolving diabetes burden in the United States. *Annals of internal medicine*. 2004;140(11):945-50.
34. Sullivan PW, Morrato EH, Ghushchyan V, Wyatt HR, Hill JO. Obesity, inactivity, and the prevalence of diabetes and diabetes-related cardiovascular comorbidities in the US, 2000–2002. *Diabetes care*.2005;28(7):1599-603.
35. Boden G, Chen X. Effects of fat on glucose uptake and utilization in patients with non-insulin-dependent diabetes. *The Journal of clinical investigation*. 1995;96(3):1261-8.
36. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes care*.1991;14(3):173-94.
37. WestermarckP,JohnsonK,O'BrienT,BetsholtzC.Isletamyloidpolypeptide— a novel controversy in diabetes research. *Diabetologia*.1992;35(4):297-303.
38. Hull RL, Westermarck GT, Westermarck P, Kahn SE. Islet amyloid: a critical entity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *The Journal of clinical endocrinology & metabolism*.2004;89(8):3629-43.

39. Barnett A, Eff C, Leslie R D, Pyke D. Diabetes in identical twins. *Diabetologia*. 1981;20(2):87-93.
40. Klein BE, Klein R, Moss SE, Cruickshanks KJ. Parental history of diabetes in a population-based study. *Diabetes Care*. 1996;19(8):827-30.
41. Wheeler E, Barroso I. Genome-wide association studies and type 2 diabetes. *Briefings in functional genomics*. 2011;10(2):52-60.
42. Billings LK, Florez JC. The genetics of type 2 diabetes: what have we learned from GWAS? *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010;1212(1):59-77.
43. DeFronzo RA. The triumvirate: β -cell, muscle, liver: a collusion responsible for NIDDM. *Diabetes*. 1988;37(6):667-87.
44. Morioka T, Asilmaz E, Hu J, Dishinger JF, Kurpad AJ, Elias CF, et al. Disruption of leptin receptor expression in the pancreas directly affects β cell growth and function in mice. *The Journal of clinical investigation*. 2007;117(10):2860-8.
45. Mantzoros CS, Li T, Manson JE, Meigs JB, Hu FB. Circulating adiponectin levels are associated with better glycemic control, more favorable lipid profile, and reduced inflammation in women with type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(8):4542-8.
46. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. 2001;409(6818):307.
47. Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2014;37(Supplement 1):S81-S90.
48. Kim C, Bullard KM, Herman WH, Beckles GL. Association between iron deficiency and HbA1c levels among adults without diabetes in the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2006. *Diabetes care*. 2010.
49. Association AD. Standards of medical care in diabetes—2016 abridged for primary care providers. *Clinical diabetes: a publication of the American Diabetes Association*. 2016;34(1):3.
50. Sperling MA. *Pediatric Endocrinology E-Book: Elsevier Health Sciences*; 2014.
51. *Prediyabet Tanı ve Tedavi Rehberi*. Türkiye Diyabet Vakfı. 2017.

52. Kasper DL, Fauci, A. S., Hauser, S. L., Longo, D. L. 1., Jameson, J. L., & Loscalzo, J. Harrison's principles of internal medicine (19th edition.) ed. New York: McGraw Hill Education.; (2015).
53. He ZX, Zhou ZW, Yang Y, Yang T, Pan SY, Qiu JX, et al. Overview of clinically approved oral antidiabetic agents for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clinical and experimental pharmacology and physiology*. 2015;42(2):125-38.
54. Singh SR, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *Canadian Medical Association Journal*.2009;180(4):385-97.
55. DEYNELİ UDO, AKALIN S. Diabetes Mellitus-Aciller. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul Erişim Tarihi.2005;1.
56. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Foster D, Wilson J. Williams textbook of endocrinology. *INTERNISTISCHE PRAXIS*.2004;44(3):488-.
57. Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clinical diabetes*. 2008;26(2):77-82.
58. Inaba Y CJ, Bergmann SR. Prediction of future cardiovascular outcomes by flow-mediated vasodilatation of brachial artery: a meta-analysis. . *The international journal of cardiovascular imaging*2010;26(6):631-40.
59. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronaryheartdiseaseinsubjectswithtype2diabetesandinnondiabeticsubjectswith and without prior myocardial infarction. *New England journal of medicine*. 1998;339(4):229-34.
60. BuseJB,GinsbergHN,BakrisGL,ClarkNG,CostaF,EckelR,etal.Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation*.2007;115(1):114-26.
61. Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Predictors of stroke in middle-aged patients with non–insulin-dependent diabetes. *Stroke*.1996;27(1):63-8.
62. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *Jama*.2002;287(19):2570-81.

63. Laing S, Swerdlow A, Slater S, Burden A, Morris A, Waugh NR, et al. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia*.2003;46(6):760-5.
64. Laing SP, Swerdlow AJ, Carpenter LM, Slater SD, Burden AC, Botha JL, et al. Mortality from cerebrovascular disease in a cohort of 23 000 patients with insulin-treated diabetes. *Stroke*.2003;34(2):418-21.
65. Erdođan G. Tiroid neoplazileri. *Klinik Endokrinoloji, Ankara ÜniversitesiTıp Fakültesi, ANTIP AŞ Yayınları*.2003:191-205.
66. Türk Nefroloji Derneği www.tndt.org/pdf.php3?id=136.
67. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. *Harrison's principles of internal medicine, 19e*.2015.
68. G.İliçin KB, G.Süleymanlar, G.Ünal,. İç Hastalıkları 3. Baskı, Ankara.2012.
69. PerkinsBA,OlaleyeD,ZinmanB,BrilV.Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes care*.2001;24(2):250-6.
70. Lee G, Dennis A. *Cecil Medicine*. Philadelphia: Saunders Elsevier;2008.
71. Jung CH ve ark., *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Aralık; 99 (12): E2477-84)
72. *Molecular and Cellular Endocrinology*.Volume 417,5 December 2015,Page 131-140.
73. Kishore U, Gaboriaud C, Waters P, Shrive AK, Greenhough TJ, Reid KB, et al. (2004) C1q and tumor necrosis factor superfamily: modularity and versatility. *Trends in immunology* 25: 551–561.<https://doi.org/10.1016/j.it.2004.08.006> PMID: 15364058
74. Schaffler A, Buechler C (2012)CTRP family: linking immunity to metabolism. *Trends inEndocrinology&Metabolism* 23: 194–204.
75. Zheng Q, Yuan Y, Yi W, Lau WB, Wang Y, Wang X, et al.(2011) C1q/TNF-related proteins, a family of novel adipokines, induce vascular relaxation through the adiponectin receptor-1/AMPK/eNOS/nitricoxide signaling pathway. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*31 :2616–2623.<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.231050> PMID: 21836066
76. Cheng et al.,2016; Jung et al., 2016; Li et al., 2016

77. Kernel W, Brückel J Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*.2014;122(07):384-6.
78. Association AD. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Supplement1):S13-S27.
79. Association AD., 4. lifestyle management. *Diabetes Care*, 2017. 40 (Supplement 1): p.S33-S43.
80. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425–432.
81. Trujillo ME, Scherer PE. Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease. *Endocr Rev* 2006; 27: 762–778.
82. Bluher M. Clinical relevance of adipokines. *Diabetes MetabJ* 2012; 36: 317–327.
83. Fadaei R, Moradi N, Baratchian M, Aghajani H, Malek M, Fazaeli AA, et al.(2016)Association of C1q/TNF-Related Protein-3 (CTRP3) and CTRP13 Serum Levels with Coronary Artery Disease in Subjects with and without Type 2 Diabetes Mellitus.*PLoS one* 11: e0168773.<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168773> PMID: 28033351
84. Ahmed SF, Shabayek MI, Abdel GhanyME, El-Hefnawy MH,ME, El-Hefnawy MH, of CTRP3, CTRP9 and MCP-1 for the evaluation of T2DM associated coronary artery disease in Egyptian postmenopausal females. *PLoS ONE* 13 (12): e0208038.<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208038>
85. Moradi N, Fadaei R, Emamgholipour S, Kazemian E, Panahi G, Vahedi S, et al.(2018)Association of circulatingCTRP9 with solubleadhesion molecules and inflammatory markers in patients with type 2 diabetesmellitus and coronaryartery disease.*PLoS ONE* 13(1): e0192159.<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192159>
86. Circulating C1q complement/TNF-related protein (CTRP) 1, CTRP9, CTRP12 and CTRP13 concentrations in Type 2 diabetes mellitus: In vivo regulation by glucose. Bo Bai, Bo Ban, Zinjing Liu, Man Man Zhang, Bee Kang Tan And Jing Chen. *PLoS One*. 2017; 12(2):e0172271.Published online 2017 Feb 16. doi:[10.1371/journal.pone.0172271](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172271)

87. The relationship of serum C1q / TNF-Related Protein-9 (CTRP9) concentration to visceral adiposity and metabolic syndrome in humans. Hwang YC, Woo Oh S, Park SW, Park CY. *Int J Obes (Lond)*. 2014 Eylül; 38 (9): 1207-12. doi:10.1038 / ijo.2013.242. Epub 2013 20 Aralık.
88. Pigment epithelium derived factor and C1Q/TNF-related protein 9 in patients with type 2 diabetes: relationship to metabolic syndrome and vascular damage. D. Karasek, J. Spurna, V. Kubickova, L. Cibickova, D. Goldmannova, H. Vaverkova.
89. CTRP9 transgenic mice are protected from diet-induced obesity and metabolic dysfunction. Jonathan M. Peterson, Zhikui Wei, Marcus M. Seldin, Mardi S. Byerly, Susan Aja, G. William Wong. 01 SEP 2013.
90. Identification and characterization of CTRP9, a novel secreted glycoprotein, from adipose tissue that reduces serum glucose in mice and forms heterotrimers with adiponectin. Wong GW, Krawczyk SA, Kitidis-Mitrokostas C, Ge G, Spooner E, Hug C, Gimeno R, Lodish HF. 2009 Ocak; 23 (1): 241-58. doi: 10.1096 / fj.08-114991. Epub 2008 11 Eylül.
91. Circulations CTRP9 levels are increased in patients with newly diagnosed type 2 diabetes and correlated with insulin resistance. Yanjun Jia, Xiaohe Luo, Jingwen Xie, Han Jiang, Mao Fu, Xiaoqiang Li.
92. Serum C1q and tumor necrosis factor (TNF)-related protein 9 in women with Polycystic Ovary Syndrome. Neda Forouhi, Ahmad Saedisomeolia, Mahmoud Djalali, Mohammed Reza Eshraghian, Nava Morshedzadeh, Fateme Zebatian-Targhi, Maryam Mahmoudi.
93. Plasma C1q/TNF-related protein 9: a promising biomarker for diabetic renal vascular injury. Fujita T, Watanabe H, Hemmi S, Yabuki M, Fuke Y, Satomura A Soma M.
94. C1q /TNF-Related Protein 9 (CTRP9) attenuates hepatic steatosis via the autophagy-mediated inhibition of endoplasmic reticulum stress. Tae Woo Jung, Ho Cheol Hong, Hwan-Jin Hwang, Hye Jin Yoo, Sei Hyun Baik, Kyung Mook Choi. The Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Korea University, Seoul, Republic of Korea. Received 15 June 2015, Revised 26 August 2015, Accepted 24 September 2015, Available online 28 September 2015.

95. Targeted deletion of C1q/TNF-related protein 9 increases food intake, decreases insulin sensitivity, and promotes hepatic steatosis in mice. Zhikui Wei, Xia Lei, Pia S. Petersen, Susan Aja, and G. William Wong.
96. Serum C1q/TNF-related protein 9 is not related to nonalcoholic fatty liver disease. Chi Zhang, Nan Zhou, Ping Qui, Yuming Fu, Hongxia Li, Xiangjun Yang, Lei Zhang. *Cytokine* Volume 110, October 2018, Pages 52-57.
97. A brief glimpse at CTRP3 and CTRP9 in lipid metabolism and cardiovascular protection. Yang Yang, Yue Li, Zhiqiang Ma, Shuai Jiang, Chongxi Fan, Wei Hu, Dongjin Wang, Shouyin Di, Yang Sun, Wei Yi.
98. C1q/Tumor Necrosis Factor-Related Protein 9 Protects against Acute Myocardial Injury through an Adiponectin Receptor I-AMPK-Dependent Mechanism. Takahiro Kambara, Rei Shibata, Koji Ohashi, Kazuhiro Matsuo, Mizuho Hiramatsu Ito, Takashi Enomoto, Daisuke Yuasa, Masanori Ito, Satoko Hayakawa, Hayato Ogawa Tamar Arahamian, Kenneth Walsh, Toyooki Murohara, Noriyuki Ouchi. *American society of microbiology*. 2015 13 Nisan
99. Cardiac -derived CTRP9 protects against myocardial ischemia/reperfusion injury via calreticulin-dependent inhibition of apoptosis. Dajun Zhao, Pan Feng, Yang Sun, Zhigang Qin, Zhengbin Zhang, Yanzhen Tan, Erhe Gao, Wayne Bond Lau, Xinliang Ma, Jian Yang, Shiqiang Yu, Xuezheng Xu, Dinghua Yi, Wei Yi. *Cell Death & Disease* Volume 9, Article number: 723 (2018)
100. C1q/Tumor Necrosis Factor-Related Protein 9 Stimulates Revascularization in Response to Ischemia Through an Endothelial Nitric Oxide Synthase-Dependent Pathway. Shukuro Yamaguchi, Rei Shibata, Koji Ohashi, Toyooki Murohara, Noriyuki Ouchi. Originally published 11 Nov 2019 *Circulation*. 2019;140:A11600
101. Inhibition of CTRP9, a Novel and Cardiac-Abundantly Expressed Cell Survival Molecule by TNF α -Initiated Oxidative Signaling Contributes to Exacerbated Cardiac Injury in Diabetic Mice. Hui Su, Yuenxing Yuan, Xiaoming Wang, Wayne Bond Lau, Yajing Wang, Xiaoliang Wang, Erhe Gao, Walter Koch and Xin Li Ma.
102. Protective Roles of Adipocytokines and Myokines in Cardiovascular Disease. Noriyuki Ouchi, Koji Ohashi, Rei Shibata, Toyooki Murohara.

103. C1q/TNF-related protein 3 (CTRP3) and 9 (CTRP9) concentrations are decreased in patients with heart failure and are associated with increased morbidity and mortality. Chao Gao, Shasha Zhao, Kun Lian, Baibing Mi, Rui Si, Zhijun Tan, Feng Fu, Shuai Wang, Rutao Wang, Xinliang Ma & Ling Tao.
104. Plasma C1q/TNF-Related Protein-9 Levels Are Associated with Atherosclerosis in Patients with Type 2 Diabetes without Renal Dysfunction. Mariko Asada, Tomoaki Morioka, Yuko Yamazaki, Yoshinori Kakutani, Reina Kawarabayashi, Koka Motoyama, Katsuhito Mori, Shinya Fukumoto, Atsushi Shioi, Tetsuo Shoji, Masanori Emoto and Masaaki Inaba.
105. J. Li, P. Zhang, T. Li et al., CTRP9 enhances carotid plaque stability by reducing pro-inflammatory cytokines in macrophages, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 458, no. 4, pp. 890–895, 2015.
106. 血清CTRP9、APN水平与急性冠脉综合征的相关性 Correlation between serum CTRP9 and APN levels and acute coronary syndrome. Liu Tianjiao, Guo Yuan, Li Tingting, Zhang Jianning, Li Haziran, Zhang Peng.
107. 血清CTRP9水平与冠心病的关系 Relationship between serum CTRP9 level and coronary heart disease. Li Mingchun, Lu Lin, Chen Qiuqing, Zhang Ruiyan, Zhang Qi, Shen Weifeng
108. Cardiac-derived CTRP9 protects against myocardial ischemia/reperfusion injury via calreticulin-dependent inhibition of apoptosis. Dajun Zhao, Pan Feng, Yang Sun, Zhigang Qin, Zhengbin Zhang, Yanzhen Tan, Erhe Gao Wayne Bond Lau, Xinliang Ma, Jian Yang, Shiqiang Yu, Xuezheng Xu, Dinghua Yi & Wei Yi.
109. CTRP9 Regulates the Fate of Implanted Mesenchymal Stem Cells and Mobilizes Their Protective Effects against Ischemic Heart Injury via Multiple Novel Signaling Pathways. Wenjun Yan, Yongzhen Guo, Ling Tao, Wayne Bond Lau, Lu Gan, Zheyi Yan, Rui Guo, Erhe Gao, G. William Wong, Walter L. Koch, Yajing Wang, Xin-Liang Ma
110. CTRP9-A Novel Cardiac Derived Secreted Factor With Anti-hypertrophic Properties. Astrid H Breitbart, Florian Brandes, Oliver Müller, Natali Froese, Mortimer Korf-Klingebiel, Ulrike Schrameck, Kai C Wollert, Johann Bauersachs, and Jörg Heineke.

111. CTRP9 knockout exaggerates lipotoxicity in cardiac myocytes and high-fat diet-induced cardiac hypertrophy through inhibiting the LKB1/AMPK pathway. Anju Zuo, Xiaoyu Zhao, Tingting Li, Jun Li, Shengyun Lei, Jiyong Chen, Dan Xu, Chengxiang Song, Tianjiao Liu, Cuigang Li, Yuan Guo
112. C1q-TNF-Related Protein-9 Promotes Cardiac Hypertrophy and Failure. Appari M, Breitbart A, Brandes F, Szaroszyk M, Froese N, Korf-Klingebiel M, Mohammadi MM, Grund A, Scharf GM, Wang H, Zwadlo C, Fraccarollo D, Schrameck U, Nemer M, Wong GW, Katus HA, Wollert KC, Müller OJ, Bauersachs J, Heineke J.
113. GW28-e0091 CTRP9 Alleviates Hypoxia-Induced Cardiomyocytes Injury by Inducing Autophagy Via the AMPK Signaling Activation. Fanji Meng.
114. The role of adipokines in cardiovascular disease. R Shibata, N Ouchi, K Ohashi, T Murohara - Journal of cardiology, 2017 – Elsevier
115. C1q/TNF-related protein-9 attenuates retinal inflammation and protects blood–retinal barrier in db/db mice. Wei Li, Ning Ma, Ming-xin Liu, Bing-jie Ye, Yan-jun Li, Hong-yao Hu, Yan-hong Tang. European Journal of Pharmacology. Volume 853, 15 June 2019, Pages 289-298.
116. The novel adipokine C1q-TNF related protein 9 (CTRP9) is elevated in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. Korman B, Alejo R, Sudhakar D, Hinchcliff M, Agrawal R, Varga J, Marangoni RG. Clin Exp Rheumatol. 2018 Jul-Aug;36 Suppl 113(4):184-185. Epub 2018 Aug 28.
117. The clinical significance of serum C1q tumor necrosis factor-related protein-9 (CTRP9) in patients with cerebral infarction. Dai JL, Li R, Liu HT, Jian WM, Hu LQ.
118. Association of serum C1q tumour necrosis factor-related protein 9 with the severity of lower extremity peripheral arterial disease in type 2 diabetes patients. Wengao Jiang, Qiang Tang, Lei Zhang.
119. Plasma levels of CTRP-3, CTRP-9 and apelinin women with multiple sclerosis. Amir Rasooli Tehrani, Sakineh Gholipour, Roya Sharifi, Samira Yadegari, Nahid Mosoudian. Journal of Neuroimmunology Volume 333, 15 August 2019, 576968.

8.ÖZGEÇMİŞ

Ad:	Emre
Soyad:	DEVE
Doğum Yeri:	Erzurum
Doğum Tarihi:	16/04/1991
Görev Yeri:	Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ABD
Yabancı Dil:	İngilizce
E-Posta Adresi:	emredeve3180@gmail.com
Tarih	Eğitim
2005-2009	Erzurum Nevzat Karabağ Anadolu Öğretmen Lisesi
2009-2015	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
İş tecrübesi	
2015-2016	Erzurum Bölge Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Acil Servis
2016-2020	Erzurum Bölge Eğitim Ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ABD