



**T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TİP 2 DİYABETES MELLİTUS HASTALARINDA
SERUM C-PEPTİD DÜZEYİ İLE MİKROVASKÜLER
VE MAKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLARIN
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Bektaş IŞIK
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Bekir Tamer TETİKER**

ADANA-2024



T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TİP 2 DİYABETES MELLİTUS HASTALARINDA
SERUM C-PEPTİD DÜZEYİ İLE MİKROVASKÜLER
VE MAKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLARIN
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Bektaş IŞIK
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Bekir Tamer TETİKER

ADANA-2024

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimimde yanımda olan ve uzmanlık tezinde desteklerini esirgemeyen Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı / Endokrinoloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Bekir Tamer TETİKER'e; eğitim sürecindeki katkılarından ötürü İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine, gerek akademik kariyerimde gerekse hayatımın geri kalanında yanımda olan çok kıymetli eşim Av. Şeyma Nur ÇAY IŞIK'a; her zaman yanımda olan aileme, asistanlığım boyunca beraber çalıştığım mesai arkadaşlarıma; tez istatistiğindeki katkılarından ötürü Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Arş. Gör. Sevinç Püren YÜCEL'e; Türkiye Cumhuriyeti'nin kurucusu Gazi Mustafa Kemal ATATÜRK ve bu vatan için canını feda eden aziz şehitlerimize teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
KISALTMALAR	VI
ÖZET	IX
ABSTRACT.....	X
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1.Diyabetes Mellitus	4
2.1.1 Tanım.....	4
2.1.2. Sınıflandırma	5
2.1.3. Epidemiyoloji	9
2.1.4. Patogenez.....	11
2.1.4.1 Tip 1 Diyabetes Mellitus Patogenezi	11
2.1.4.2 Tip-2 Diyabetes Mellitus Patogenezi.....	14
2.1.5. Tanı.....	16
2.1.5.1. Diyabetes Mellitus	16
2.1.5.2. Gestasyonel Diyabet	20
2.1.5.3. Prediyabet	21
2.1.6. Komplikasyonlar	21
2.1.6.1. Makrovasküler Komplikasyonlar	22
2.1.6.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar	23
2.2. İnsülin, C-peptid ve İnsülin Direnci.....	27
2.2.1. Tanımlar	27
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
3.1.Hasta Seçimi.....	33
3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	34
3.2. Laboratuvar Değerleri	34

3.3. İstatistiksel Analiz.....	35
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇLAR.....	45
KAYNAKLAR	46



TABLÖLER LİSTESİ

<u>Tablo no</u>	<u>Sayfa no</u>
Tablo 1 Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri	17
Tablo 2. Gestasyonel Diyabet Tanı Kriterleri	20
Tablo 3. Albüminüri sınıflaması	25
Tablo 4. Cinsiyet, yaş, HbA1C ve glukoz düzeyi arasındaki farklılıklar	36
Tablo 5. Total kolesterol, Trigliserid ,LDL kolesterol ve HDL kolesterol arasındaki farklılıklar	37
Tablo 6. Tam kan sayımı, renal ve hepatik fonksiyonlar arasındaki farklılıklar	38
Tablo 7.Elektrolit düzeyleri, kan basıncı ve albümin arasındaki farklılıklar	38
Tablo 8. ASKH, nöropati ve retinopati gelişimi açısından farklılıklar	39
Tablo 9. Proteinüri gelişimi açısından farklılıklar	40

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil no</u>	<u>Sayfa no</u>
Şekil 1. Diyabetin dünya çapında görülme sıklığı (2030 ve 2045 projeksiyonları)	10
Şekil 2. Dünyada yaş ve cinsiyete göre diyabet prevalansı	10
Şekil 3 Türkiye’de 1998’den 2010’a diyabet prevalansı	11



KISALTMALAR

T2 DM	: Tip 2 Diyabetes Mellitus
LDL	: Düşük Yoğunluklu Kolesterol
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Kolesterol
BUN	: Kan Üre Azotu
e-GFR	: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ASKH	: Aterosklerotik Kalp Hastalığı
EKO	: Ekokardiyografi
EMG	: Elektromiyografi
IDF	: International Diabetes Federation
GLP-1 RA	: Glukagon Like Peptid-1 Reseptör Agonisti
APG	: Açlık Plazma Glukozu
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
BAG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
PAH	: Periferik Arter Hastalığı
DKA	: Diyabetik Ketoasidoz
ADA	: American Diabetes Association
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
MODY	: Maturity-Onset Diabetes of Young
DIDMOAD	: Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optik Atrofi, İşitme Kaybı
TURDEP	: Türkiye Diyabet Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyoloji Çalışması
ICA	: Adacık Hücre Antikoru
GAD	: Glutamik Asit Dekarboksilaz Antikoru
PIP	: Fosfatidilinositol Fosfat

IA-2	: İnsülinoma İlişkili Protein-2
ZnT8	: Zinc Transporter-8 Antibody
INS	: İnsülin Geni
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör-Alfa
IL	: İnterlökin
PAI-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1
HHD	: Hiperglisemik Hiperosmolar Durum
KV	: Kardiyovasküler
HT	: Hipertansiyon
MI	: Miyokard Enfarktüs
KB	: Kan Basıncı
PPAR	: Peroksizom Proliferatör ile Etkinleştirilen Reseptör
VEGF	: Vasküler Endotelyal Growth Faktör
SGLT2-İ	: Sodyum-Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörü
PTH	: Parathormon
NGSP	: National Glycohemoglobin Standardization Program
DCCT	: Diabetes Control and Complications Trial
HPLC	: Yüksek Performanslı Likid Kromatografi
IFCC	: International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
EASD	: European Association for the Study of Diabetes
KGİ	: Kombine Glukoz İntoleransı
GDM	: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
IADPSG	: Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Derneği
DER	: Düz Endoplazmik Retikulum
MAPK	: Mitojen Aktif Protein Kinaz
GIP	: Glukoz-Bağımlı İnsülinotropik Polipeptid
IGF-1	: İnsülin-Like Growth Faktör
IRS	: İnsülin Reseptör Substrat
GLUT	: Glukoz Taşıyıcı
GI	: Glisemik İndeks
WBC	: Beyaz Küre Sayısı

NE	: Nötrofil Sayısı
LY	: Lenfosit Sayısı
Hb	: Hemoglobin
PLT	: Platelet Sayısı



ÖZET

Tip 2 Diyabetes Mellitus Hastalarında Serum C-peptid Düzeyi ile Mikrovasküler ve Makrovasküler Komplikasyonların Karşılaştırılması

Amaç: Biz çalışmamızda Tip 2 Diyabetes Mellitus hastalarında serum c-peptid düzeyi ile diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları arasındaki ilişkiyi açıklamak için serum c-peptid düzeyi düşük olan hasta grubu ile serum c-peptid düzeyi normal/yüksek olan grup arasında karşılaştırma yapmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Çalışmamıza 60 hasta dahil edildi. Dahil edilme kriterleri: Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM) hastası olmak, 18 yaş üzeri olmak, gebe olmamak, erişkin latent otoimmün diyabet olmamaktır. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Dahiliye Endokrinoloji ve Metabolizma Polikliniği'ne 18.10.2023-15.12.2023 tarihleri arasında başvurmuş, çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalardan aydınlatılmış onam formu ile yazılı olarak onam alındıktan sonra demografik veriler, boy, kilo, vücut kitle indeksi kaydedildi. Çalışmamız için serum C-peptid, HbA1C, glukoz, total kolesterol, düşük yoğunluklu kolesterol (LDL), yüksek yoğunluklu kolesterol (HDL), trigliserid, tam kan sayımı, kan üre azotu (BUN), kreatinin, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (e-GFR), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), sodyum, potasyum, total protein, albümin ve spot idrarda protein/kreatinin oranına bakıldı. Hastalar nöropati, aterosklerotik kalp hastalığı (ASKH) ve retinopati varlığı açısından değerlendirildi. Aterosklerotik kalp hastalığı olan hastalara ekokardiyografi (EKO) yapıldı. Nöropati semptomları olanlara elektromiyografi (EMG) istendi. Hastaların başvuru anında kan basıncı ölçümü yapıldı. Tüm testlerde $p<0.05$ olan durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 60 hastanın 27'si (% 45) erkek, 33'ü (% 55) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 61,1 yıldır. Serum c-peptid düzeyi düşük ve normal/yüksek olan iki grup arasında yapılan karşılaştırmalı analize göre serum ALT, trigliserid, beyaz küre sayısı parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi (sırasıyla $p=0,006$; $p=0,045$; $p=0,019$).

Sonuç: Çalışmamızda c-peptid normal olan grupta trigliserid düzeyi c-peptid düşük olan gruba göre daha yüksekti ve trigliserid düzeyi bakımından istatistiksel olarak c-peptid düzeyi normal olan grupta anlamlı fark izlendi ($p=0,006$). C-peptid düzeyi ile mikro ve makrovasküler komplikasyonların ilişkisini belirlemek için hasta popülasyonunun daha geniş olduğu, prospektif ve randomize kontrollü çalışmaların yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar sözcükler: C-peptid, mikrovasküler komplikasyon, makrovasküler komplikasyon, Tip-2 Diyabetes Mellitus

ABSTRACT

Comparison of Serum C-peptide Level and Microvascular and Macrovascular Complications in Type 2 Diabetes Mellitus Patients

Objective: In our study, we aimed to compare the changes in serum c-peptide level and microvascular and macrovascular complications of diabetes in Type 2 Diabetes Mellitus patients between the patient group with low serum c-peptide level and the group with normal/high serum c-peptide level.

Materials and methods: 60 patients were included in our study. Inclusion criteria: Having Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), being over 18 years of age, not pregnant, and not having latent autoimmune diabetes in adults. An application was made to the Internal Medicine Endocrinology and Metabolism Polyclinic of Çukurova University Faculty of Medicine Balcalı Hospital between 18.10.2023 and 15.12.2023 among the applications that were not included, and demographic data, height, weight and mass index were recorded after the individual who met them was specified with the informed consent formula. For our study, serum C-peptide, HbA1C, glucose, total solubility, low solubility (LDL), high solubility (HDL), triglyceride, complete blood count, blood urea nitrogen (BUN), creatinine, estimated glomerular filtration rate (e-GFR), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), medium, media, total protein, albumin and spot protein/creatinine were generally checked. Patients were evaluated for the presence of neuropathy, atherosclerotic heart disease (ASCH) and retinopathy. Echocardiography (ECHO) was performed on people with atherosclerotic heart disease. Electromyography (EMG) was requested for those with neuropathy. Blood pressure values of the patients were taken at the time of admission. In all tests, $p < 0.05$ was considered significant while maintaining conditions.

Results: Of the 60 patients included in the study, 27 (45%) were male and 33 (55%) were female. The age of the patients was 61.1 years. According to the comparative analysis between the two groups with low and normal/high serum c-peptide levels, a significant difference was observed in terms of serum ALT, triglyceride and white blood cell counts stated in parentheses ($p=0.006$; $p=0.045$; $p=0.019$, respectively).

Conclusion: In our study, the triglyceride level of the group with normal c-peptide was higher than the group with low c-peptide, and a significant difference was observed in the group with normal c-peptide levels, keeping the triglyceride level degrees ($p = 0.006$). We are considering planning prospective and randomized controlled epidemics with a wider patient distribution to determine the relationship between C-peptide level and micro and macrovascular distribution.

Key: C-peptide, microvascular complication, macrovascular complication, Type-2 Diabetes Mellitus

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Diyabetes Mellitus (DM), kalıcı hiperglisemi ile karakterize kronik bir metabolik hastalıktır. İnsülinin periferik etkilerine karşı bozulmuş insülin sekresyonu direnci özellikle T2 DM hastalarında patogeneizde ön plana çıkmaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu'na (IDF) göre dünya genelinde 2021 yılında 537 milyon kişinin diyabet hastası olduğu, bu sayının 2030 yılında 643 milyona, 2045 yılında ise 783 milyona ulaşacağı öngörülmektedir. DM'nin küresel bir halk sağlığı yükü olduğu kanıtlanmış olmakla beraber bu sayının 2040 yılına kadar 200 milyona daha çıkması beklenmektedir. Tip 2 diyabet (T2DM), tüm diyabet vakalarının yaklaşık % 90'ını oluşturur. T2DM'de insüline yanıt azalır ve bu durum insülin direnci olarak tanımlanır. Bu durumda insülin etkisizdir ve başlangıçta glukoz homeostazisini korumak için insülin üretimindeki bir artışla karşılanır ancak zamanla insülin üretimi azalarak T2DM'ye neden olur. T2 DM en sık 45 yaş üstü kişilerde görülür. 65 yaş üstü nüfusun yaklaşık % 25'i diyabet hastasıdır. T2 DM, beta hücre fonksiyon bozukluğuyla ilişkili bir insülin direnci durumudur. Başlangıçta glikoz seviyelerini normal aralıkta tutan insülin sekresyonunda telafi edici bir artış vardır. Hastalık ilerledikçe beta hücreleri değişir ve insülin sekresyonu glukoz homeostazisini sürdüremez ve hiperglisemiye neden olur. T2 DM'li hastaların çoğu obezdir veya ağırlıklı olarak karın bölgesine dağılmış daha yüksek vücut yağ yüzdesine sahiptir. Bu yağ dokusunun kendisi, artan serbest yağ asitleri salınımı ve adipokin düzensizliği dahil olmak üzere çeşitli inflamatuvar mekanizmalar yoluyla insülin direncini arttırır. Gelişen veriler adipokin düzensizliği, inflamasyon, glukagon benzeri peptid-1 (GLP-I) veya inkretin direnci gibi azalmış inkretinlerle birlikte anormal inkretin biyolojisi, hiperglukagonemi, artan renal glukoz yeniden emilimi ve bağırsak mikrobiyotasındaki anormalliklerde bir rol olduğunu düşündürmektedir. Şüpheli ya da diyabete ilişkin semptom varlığında açlık plazma glukozu (APG), rastgele plazma glukozu (PG), 75 gr oral glukoz tolerans testi sırasındaki (OGTT) 2. saat plazma glukoz (2. st PG) düzeyi ve/veya A1C tetkiki yapılarak tanı konulabilir. Bu tetkik sonuçlarından elde edilen spektruma göre normalden yüksek olan ancak diyabet tanısı konulacak kadar yüksek olmayan düzeylerin varlığında ise bozulmuş açlık glukozu (BAG), bozulmuş glukoz toleransı

(BGT) gibi glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının saptanması ve prediyabetik bireylerin belirlenmesi mümkün olmaktadır. Hipergliseminin belirgin klinik semptomlarının olmadığı durumlarda (hiperglisemik kriz, klasik hiperglisemi semptomları ile birlikte eşlik eden rastgele plazma glukoz 200 mg/dl ve üzerinde olması gibi) tanı için tarama testi sonuçlarının iki kez anormal olarak sonuçlanmış olması gerekir (aynı veya farklı bir yöntemle ölçümün tekrarlanması önerilir). Diğer bir deyişle çok ağır diyabet semptomlarının bulunduğu durumlar dışında tanının daha sonraki bir gün aynı (veya farklı bir) yöntemle doğrulanması gerekir. Eğer başlangıçta iki farklı test yapılmış ve test sonuçları birbirini desteklemiyor ise sonucu eşik değerin üstünde çıkan test tekrarlanarak yine diyagnostik düzeylerde saptanması halinde diyabet tanısı konulmalıdır. Rastgele PG ölçümü günün herhangi bir zamanında açlık- tokluk dikkate alınmaksızın yapılan kan şekeri ölçümüdür. Rastgele yapılan ölçümde 200 mg/dl ve üzerindeki değerler, diyabet semptomları da eşlik ediyorsa diabetes mellitus teşhisine götürür. Kontrolsüz diyabette kalıcı hiperglisemi hem akut hem de kronik çeşitli komplikasyonlara neden olabilir. Diyabetes Mellitus, kardiyovasküler hastalık (KVH), körlük, böbrek yetmezliği ve alt ekstremité amputasyonunun önde gelen nedenlerinden biridir. Akut komplikasyonlar arasında hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz, hiperglisemik hiperozmolar durum ve hiperglisemik diyabetik koma yer alır. Kronik mikrovasküler komplikasyonlar nefropati, nöropati ve retinopati iken , kronik makrovasküler komplikasyonlar koroner arter hastalığı (KAH), periferik arter hastalığı (PAH) ve serebrovasküler hastalıktır. Orta yaşlı diyabetli kişilerin her yıl %1,4 ila 4,7'sinin KVH olayı yaşadığı tahmin edilmektedir. Genel olarak C-peptid bir tanı testi olarak kabul görmemekle birlikte, pankreas beta hücre (endojen insülin) rezervini anlamada faydalıdır. Ancak aşırı hiperglisemi durumunda glukoz toksisitesinin pankreas beta hücrelerine etkisi nedeniyle, C-peptid düzeyi gerçek endojen insülin rezervini yansıtmayabilir. Böyle bir şüphe varsa glukoz toksisitesi (örneğin DKA) düzeltildikten en az 2 hafta sonra C-peptid ölçümü tekrarlanmalıdır. İnsülin veya sülfonilüre kullananlarda ölçümün son dozdan 24 saat sonra yapılması daha iyi fikir verebilir.

C-peptit, 31 amino asitlik bir polipeptittir ve insülininden daha yüksek stabiliteye sahip olan daha doğru bir belirteç görevi gören proinsülinin bir bölünme ürünüdür. Bu nedenle C-peptid ölçümü genellikle diyabetik hastalarda adacık fonksiyonunu değerlendirmek için klinik olarak kullanılır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda C-

peptidin T2DM hastalarında aterosklerotik lezyonlara neden olabileceği, serum C-peptid ile negatif korelasyon gösterdiđine dikkat çekilmiřtir.¹

Bu çalışmada Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesinde takipli Tip 2 DM hastalarından c-peptid düzeyi normal olan ve düşük olanlar arasında mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların gelişimi açısından iki hasta grubunun karşılaştırılmasını amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Diyabetes Mellitus

2.1.1 Tanım

Diyabet; insülin sekresyonunda, insülin etkisinde veya her ikisindeki kusurlardan kaynaklanan hiperglisemi ile karakterize edilen bir grup metabolik hastalıktır. Diyabetin kronik hiperglisemisi başta gözler, böbrekler, sinirler, kalp ve vasküler yapılar olmak üzere farklı organlarda uzun süreli hasar, işlev bozukluğu ve yetmezlik ile ilişkilidir.

Diyabetin gelişiminde çeşitli patojenik süreçler rol oynar. Bunlar pankreasın β -hücrelerinin otoimmün yıkımı ve bunun sonucunda insülin eksikliğinden, insülin direncine kadar sonuçlanan anormalliklere kadar uzanır. Diyabette karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki anormalliklerin temeli; insülinin hedef dokular üzerindeki yetersiz etkisidir. Yetersiz insülin etkisi, yetersiz insülin sekresyonundan ve/veya hormon etkisinin karmaşık yollardaki bir veya daha fazla noktada insüline verilen doku yanıtlarının azalmasından kaynaklanır. İnsülin sekresyonunun bozulması ve insülin etkisindeki bozukluklar sıklıkla bir arada bulunur ve hipergliseminin primer nedeninin tek başına hangi anormallik olduğu genellikle belirsizdir.

Hipergliseminin semptomları arasında poliüri, polidipsi, kilo kaybı, polifaji ve bulanık görme yer alır. Büyümede gerilik ve bazı enfeksiyonlara yatkınlık da kronik hiperglisemiye eşlik edebilir. Kontrolsüz diyabetin akut, hayatı tehdit eden sonuçları diyabetik ketoasidoz veya non-ketotik hiperosmolar komadır.

Diyabetin uzun vadeli komplikasyonları arasında potansiyel görme kaybıyla birlikte retinopati; böbrek yetmezliğine yol açan nefropati; ayak ülseri, amputasyon ve Charcot eklemi riski taşıyan periferik nöropati; gastrointestinal, genitoüriner ve kardiyovasküler semptomlara ve cinsel işlev bozukluğuna neden olan otonom nöropati vardır. Diyabetli hastalarda aterosklerotik kardiyovasküler, periferik arteriyel ve serebrovasküler hastalık insidansı yüksektir. Diyabetli kişilerde hipertansiyon ve lipoprotein metabolizmasındaki anormallikler sıklıkla bulunur.

Diyabet vakalarının büyük çoğunluğu iki geniş etyopatogenetik kategoriye girmektedir. Tip 1 diyabetin nedeni, insülin sekresyonunun mutlak eksikliğidir. Bu tür

diyabet gelişme riski yüksek olan kişiler sıklıkla pankreas adacıklarında meydana gelen otoimmün patolojik sürecin serolojik kanıtlarıyla ve genetik belirteçlerle belirlenebilir. Çok daha yaygın olan diğer kategori olan Tip 2 diyabette ise neden, insülin etkisine karşı direnç ile yetersiz kompensatuvar insülin salgılama tepkisinin birleşimidir. İkinci kategoride, çeşitli hedef dokularda patolojik ve fonksiyonel değişikliklere neden olmaya yetecek derecede hiperglisemi ancak klinik semptomlar olmadan, diyabet tespit edilmeden önce uzun bir süre mevcut olabilir. Bu asemptomatik dönemde, açlık durumunda veya oral glukoz yüklemesi sonrasında plazma glukozunun ölçülmesiyle karbonhidrat metabolizmasındaki bir anormalliği göstermek mümkündür.

Hipergliseminin derecesi altta yatan hastalık sürecinin boyutuna bağlı olarak zamanla değişebilir. Mevcut bir hastalık süreci olabilir ancak hiperglisemiye neden olacak kadar ilerlememiş olabilir. Aynı hastalık süreci, diyabet tanı kriterlerini karşılamadan bozulmuş açlık glukozuna (BAG) ve/veya bozulmuş glukoz toleransına (BGT) neden olabilir. Diyabetli bazı bireylerde yeterli glisemik kontrol, kilo verme, egzersiz ve/veya oral glukoz düşürücü ajanlarla sağlanabilir. Dolayısıyla bu bireylerin insüline ihtiyacı yoktur. Bir miktar rezidüel insülin sekresyonu olan ancak yeterli glisemik kontrol için eksojen insüline ihtiyaç duyan diğer kişiler, bu olmadan da hayatta kalabilirler. Yoğun β -hücre tahribatı olan ve dolayısıyla artık insülin salgısı olmayan kişiler, hayatta kalmak için insüline ihtiyaç duyar. Metabolik anormalliğin şiddeti ilerleyebilir, gerileyebilir veya aynı kalabilir. Dolayısıyla hipergliseminin derecesi, sürecin doğasından çok altta yatan metabolik sürecin ciddiyetini ve tedavisini yansıtır.³

2.1.2. Sınıflandırma

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının tanı ve sınıflamasında yıllar içinde önemli değişiklikler yapılmıştır. Önce 1997 yılında, Amerikan Diyabet Derneği (ADA) yeni tanı ve sınıflama kriterlerini yayımlamış ve hemen ardından 1999'da Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu kriterleri küçük revizyonlarla kabul etmiştir. WHO tarafından 1999'da yayınlanan raporda, sınıflamaya diyabetin farklı etiyolojik tiplerinin yanı sıra hastalık evrelemesi (normal glukoz toleransı, BGT, insülin tedavisi gerektirmeyen diyabetes mellitus, kan şekeri kontrolü için insülin tedavisi gerektiren diyabetes mellitus ve sağkalım için insülin tedavisi gerektiren diyabetes mellitus olmak

üzere) dahil edilmiş ve diyabet sınıflamasında insülin bağımlı diabetes mellitus ya da insülin bağımlı olmayan diabetes mellitus terminolojileri Tip 1 ya da Tip 2 diabetes mellitus olarak ifade edilmeye başlanmıştır. 2010 yılından itibaren WHO ve ADA tarafından HbA1c'nin diabetes mellitus tanısında bir tanı kriteri olarak kullanılması kabul edilmiştir.⁴

Diyabetin etyolojik sınıflamasında aşağıdaki sebepler bulunmaktadır:

- I. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β -hücre yıkımı vardır)
- 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 formudur)
- IV. Diğer spesifik diyabet tipleri

A. β -hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)

- 20. Kromozom, HNF-4a (MODY1)
- 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)
- 12. Kromozom, HNF-1a (MODY3)
- 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)
- 17. Kromozom, HNF-1 β (MODY5)
- 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6)
- 2. Kromozom, KLF11 (MODY7)
- 9. Kromozom, CEL (MODY8)
- 7. Kromozom, PAX4 (MODY9)
- 11. Kromozom, INS (MODY10)
- 8. Kromozom, BLK (MODY11)
- Mitokondriyal DNA
- 11. Kromozom, Neonatal DM (INS, Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu)
- 11. Kromozom, KJN11 (MODY13)
- 3. Kromozom, APLL1 (MODY14)
- Diğerleri

B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler

- Leprechaunism
- Lipoatrofik diyabet
- Rabson-Mendenhall sendromu
- Tip A insülin direnci
- Diğerleri

C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları

- Fibrokalkülöz pankreatopati
- Hemokromatoz
- Kistik fibroz
- Neoplazi
- Pankreatit
- Travma/pankreatektomi
- Diğerleri

D. Endokrinopatiler

- Akromegali
- Aldosteronoma
- Cushing sendromu
- Feokromositoma
- Glukagonoma
- Hipertiroidi
- Somatostatinoma
- Diğerleri

E. İlaç veya kimyasal ajanlar

- Atipik anti-psikotikler
- Anti-viral ilaçlar
- β -adrenerjik agonistler
- Diazoksid
- Fenitoin

- Glukokortikoidler
- α -İnterferon
- Nikotinik asit
- Pentamidin
- Proteaz inhibitörleri
- Tiyazid grubu diüretikler
- Tiroid hormonu
- Vacor
- Statinler
- Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar)

F. İmmun aracılıklı nadir diyabet formları

- Anti insülin-reseptör antikorları
- Stiff-man sendromu
- Diğerleri

G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar

- Alström sendromu
- Down sendromu
- Friedreich tipi ataksi
- Huntington korea
- Klinefelter sendromu
- Laurence-Moon-Biedl sendromu
- Miyotonik distrofi
- Porfiria
- Prader-Willi sendromu
- Turner sendromu
- Wolfram (DIDMOAD) sendromu
- Diğerleri

H. Enfeksiyonlar

- Konjenital rubella

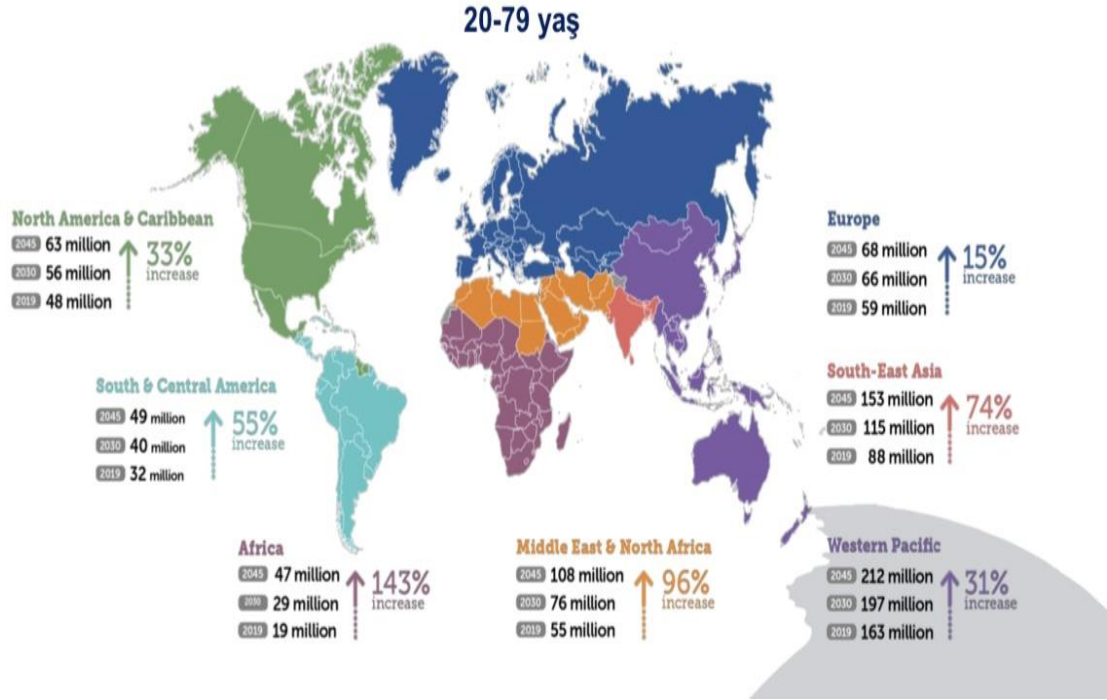
- Sitomegalovirus
- Koksaki B
- Diğerleri (adenovirus, kabakulak)

2.1.3. Epidemiyoloji

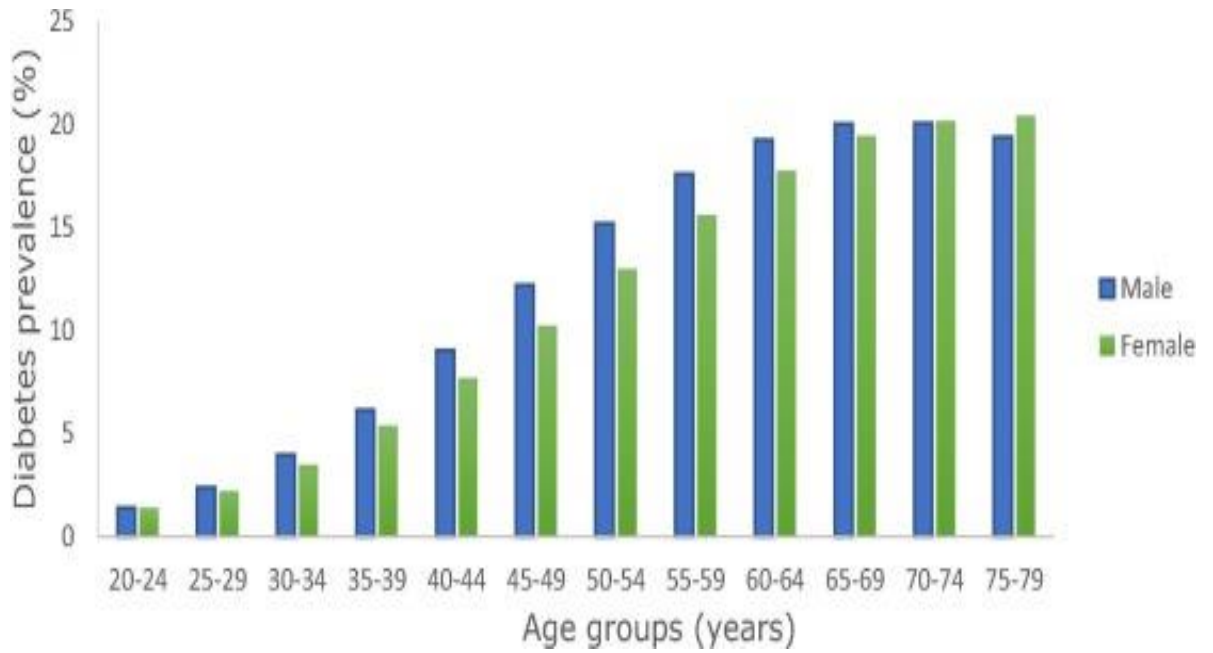
Dünya çapında her 10 yetişkinden biri artık diyabetle yaşamaktadır. Dahası yetişkin nüfusun beşte birinin, hatta daha fazlasının diyabet hastası olduğu ülkelerin listesi giderek artmaktadır. 2000 yılından bu yana, 20-79 yaş arası yetişkinlerde tahmini diyabet prevalansı üç kattan fazla arttığı; tahminen 151 milyondan (o dönemde küresel nüfusun %4,6'sı) bugün 537 milyona (%10,5) çıktığı Guariguata ve ark. ile Sun ve ark. yaptıkları çalışmalarda görülmüştür.^{6,7} Bu duruma yönelik yeterli önlem alınmadığı takdirde 2030 yılına kadar 643 milyon kişinin (nüfusun %11,3'ü) diyabet hastası olacağı ve bu artış trendi devam ederse bu sayının 2045 yılına kadar 783 milyona (%12,2) çıkacağı tahmin edilmektedir (Şekil-1).^{5,8} Yine Şekil-2'de diyabetin dünyada yaş ve cinsiyete bağlı prevalansı özetlenmiştir.

Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrin Hastalıklar Prevalans Çalışması- II (TURDEP-II)'ye göre Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının % 13.7'ye ulaştığı görülmüştür. Kentselde diyabet oranı biraz daha yüksek olmakla birlikte, TURDEP-II çalışmasına göre kentsel ve kırsal diyabet sıklığı arasında çok anlamlı bir fark kalmamıştır. Bilinen diyabet ve yeni diyabet oranları birbirine yakındır (% 45 ve % 55). Diyabet sıklığı erkeklerde kadınlarda hafifçe daha düşük bulunmuş olup kadın ve erkekler arasında çok anlamlı bir fark görülmemiştir. TURDEP-II çalışmasına göre 40-44 yaş grubundan itibaren nüfusun en az % 10'u diyabetlidir. Diyabet oranları Bursa ve Malatya'da % 20'nin üzerinde; Diyarbakır, İstanbul, Antalya, Adana, Gaziantep, İzmir, Denizli, Eskişehir, Ankara ve Konya'da ise % 15'in üzerindedir. Erkeklerde BAG, kadınlarda ise BGT oranı daha fazladır. Kentsel ve kırsal arasında prediyabet açısından anlamlı bir fark kalmamıştır. Yine bu çalışmaya göre Türkiye'de obezite sıklığı % 32 bulunmuştur. Genel olarak erişkin yaşlardaki Türk toplumunun 2/3'ü kilolu veya obezdir. Kentsel ve kırsal obezite oranları birbirine yakındır. Hipertansiyon oranı % 30 civarında olup kadın-erkek ve kentsel-kırsal farkı

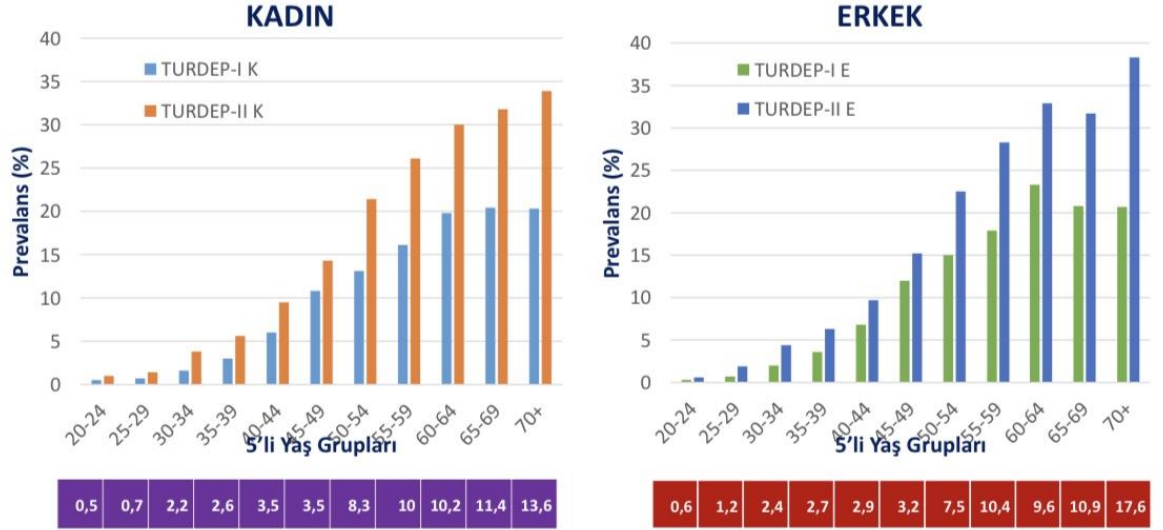
kaybolmuştur. TURDEP-II çalışmasında Türkiye’de diyabet 1998’den 2010 yılına kadar diyabet sıklığı % 90, obezite ise % 44 artmıştır (Şekil-3).^{8,9}



Şekil 1. Diyabetin dünya çapında görülme sıklığı (2030 ve 2045 projeksiyonları)⁵



Şekil 2. Dünyada yaş ve cinsiyete göre diyabet prevelansı⁵



Şekil 3 Türkiye’de 1998’den 2010’a diyabet prevalansı^{8,9}

2.1.4. Patogenez

2.1.4.1 Tip 1 Diyabetes Mellitus Patogenezi

Tip 1 diyabet; Tip 1A (otoimmün, hastaların %90’ı) ve Tip 1B (non-immün, hastaların %10’u) diyabet olmak üzere iki alt gruba ayrılır. 1A diyabet, Langerhans adacıklarındaki insülin üreten beta hücrelerinin otoimmün yıkımından kaynaklanır . Bu süreç genetik olarak duyarlı kişilerde meydana gelir, muhtemelen bir veya daha fazla çevresel ajan tarafından tetiklenir ve genellikle kişinin asemptomatik ve öglisemik olduğu aylar veya yıllar boyunca ilerler. Böylece, tip 1A diyabetin genetik belirteçleri doğumdan itibaren mevcuttur, bağışıklık belirteçleri otoimmün sürecin başlamasından sonra tespit edilebilir ve metabolik belirteçler, yeterli beta hücre hasarı meydana geldiğinde, ancak semptomatik hipergliseminin başlamasından önce hassas testlerle tespit edilebilir.^{9,10} Bu uzun latent dönem, hiperglisemi meydana gelmeden önce

kaybolması gereken çok sayıda işlevsel beta hücresinin bir yansımasıdır. Tip 1B diyabet, otoimmün olmayan adacık yıkımını (tip 1B diyabet) ifade eder.

Tip 1A diyabetin patogenezi, hem azalmış insülin salınımının (otoimmün temelde değil) hem de insülin direncinin önemli rol oynadığı tip 2 diyabetin patogenezinin oldukça farklıdır. Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları, tip 1 ve tip 2 diyabetin genetik lokuslarının örtüşmediğini, ancak inflamasyonun (örn. interlekin-1 aracılı) her iki tipte adacık beta hücre kaybında rol oynayabileceğini göstermektedir.^{10,11}

Tip 1 diyabetli bir hastanın yakın akrabalarında yaşam boyu tip 1 diyabet riski belirgin şekilde artmaktadır; bu oran, çocuklarda ortalama % 6, kardeşlerde % 5 ve tek yumurta ikizlerinde % 50'dir (aile öyküsü olmayanlarda % 0,4).¹²⁻¹⁴ Tip 1 diyabetli bir hastanın monozigotik ikizinde diyabet riski, dizigotik ikize göre daha yüksektir ve dizigotik ikiz kardeşteki risk, ikiz olmayan kardeşlerdekine benzer.¹²

Adacık hücresi otoantikorları (ICA'lar) ilk olarak otoimmün poliendokrin eksikliği olan hastaların serumunda tespit edildi; daha sonra yeni teşhis edilen tip 1 diyabetli hastaların ve prediyabetik bireylerin % 85'inde tanımlanmışlardır.¹⁴ Bazı önemli otoantijenler glutamik asit dekarboksilaz (GAD), insülinoma ile ilişkili protein 2 (IA-2 ve IA-2 beta) ve adacık beta hücrelerinin çinko taşıyıcısı olan otoantijen ZnT8'dir.¹⁵⁻¹⁸

Anti-insülin antikorlarının erken ortaya çıkışı, insülinin önemli bir otoantijen olduğunu düşündürmektedir.^{19,20} İnsülin otoantikorları genellikle doğumdan itibaren takip edilen ve diyabete ilerleyen çocuklarda ilk ortaya çıkandır ve diyabet gelişen küçük çocuklarda en yüksek düzeydedir. İnsülin subkutan olarak uygulandığında, esasen tüm bireylerde insülin antikorları gelişir ve bu nedenle yaklaşık iki haftalık insülin enjeksiyonlarından sonra insülin otoantikör ölçümleri, immün aracılı diyabetin (tip 1A) bir belirteci olarak kullanılamaz.²⁰

Antikorların tespit edildiği bir diğer önemli otoantijen, adacıkların yanı sıra merkezi sinir sistemi ve testislerde de bulunan GAD enzimidir.¹⁵ Tanı anında tip 1 diyabetli hastaların yaklaşık % 70'inde GAD'a (65 kD'lik bir protein) karşı antikorlar bulunur. Tip 1 diyabetli insanlarda GAD ile reaksiyona giren otoantikorlar (anti-GAD65 antikorları) belirgindir.

Başka bir otoantijen, bir protein tirozin fosfataz (PTP) ile ilişkili protein olan insülinoma ile ilişkili protein 2 (IA-2) adı verilen bir nöroendokrin proteindir.^{16,17} IA-2, sitozolik alanı F-aktin ile ilişkili bir protein olan beta 2-sentrofine bağlanan ve granül

ekzositozu üzerine bölünen granül membran proteinidir. Ortaya çıkan parçalanmış sitozolik fragman ICA512-CCF çekirdeğe ulaşır ve insülin ve ICA512 dahil olmak üzere granül genlerin transkripsiyonunu yukarı regüle eder.²¹ Bir çalışmada, tanı anında tip 1 diyabetli hastaların % 58'inin serumunda bu antijene karşı antikorlar bulunmuştur.²² IA-2'ye karşı otoantikorlar genellikle insülin ve GAD'a karşı otoantikorlardan daha sonra ortaya çıkar ve çoklu adacık karşıtı otoantikorların ekspresyonu ve diyabetin ilerlemesi ile yüksek düzeyde ilişkilidir. Tip 1A diyabetin ilerlemesinin en iyi belirleyicilerinden biri; GAD, IA-2 veya insülin otoantikorlarından iki veya daha fazlasının ekspresyonudur.²³

Kasyon akışı çinko taşıyıcısı (ZnT8) aynı zamanda aday tip 1 diyabet otoantijeni olarak da tanımlanmıştır.¹⁵ Yeni teşhis edilen tip 1 diyabetli hastaların % 60- 80'inde ZnT8 otoantikorları vardır. Ayrıca antikor negatif (insülin, GAD, IA-2 ve ICA) tip 1 diyabetli kişilerin % 26'sında ZnT8 otoantikorları bulunur.

Tip 1 diyabetli hastalar, en yaygın olarak otoimmün tiroidit ve çölyak hastalığı olmak üzere diğer otoimmün hastalıkların gelişmesi açısından yüksek risk altındadır. Tiroid otoimmünitesi özellikle tip 1A diyabetli hastalar arasında yaygındır; bireylerin dörtte birinden fazlasını etkiler ve tip 1 diyabetli hastaların % 2 ila 5'inde otoimmün hipotiroidizm gelişir.

Transglutaminaz otoantikorları hastaların yaklaşık % 10'unda mevcuttur ve bu hastaların yarısında biyopside yüksek düzeyde otoantikor ve çölyak hastalığı mevcuttur.^{24,25} Ek olarak, belirli aleller (örneğin, *PTPN2* , *CTLA4* , *RGS1*) hem tip 1 diyabet hem de çölyak hastalığına genetik yatkınlık kazandırmaktadır ve bu da ortak bir biyolojik yol olduğunu düşündürmektedir.²⁶

Tip 1 diyabetli çocukların % 1'inden azında otoimmün adrenalit vardır. Tip 1 diyabet; adrenal yetmezlik, otoimmün tiroid hastalığı ve gonadal yetmezliğin diğer ana bileşenler olduğu tip II başta olmak üzere poliglandüler otoimmün hastalıklarla birlikte görülebilir.

2.1.4.2 Tip-2 Diyabetes Mellitus Patogenezi

Tip 2 diyabetin patogenezi çok faktörlüdür. Hastalar tipik olarak değişen derecelerde insülin direnci ve kusurlu insülin sekresyonunun (beta hücre fonksiyon bozukluğu) bir kombinasyonu ile ortaya çıkar ve bunların hiçbirisi klinik ortamda rutin olarak ölçülmez. Her ikisi de insülin sekresyonu ile eşleşmeyen direncin aracılık ettiği insülin etkisine olan talebin artmasıyla tip 2 diyabete katkıda bulunur.

İnsülin direncinin altında yatan neden aşırı yeme, hareketsiz yaşam tarzı ve bunun sonucunda ortaya çıkan aşırı kilo ve obezite ile ilgili çevresel faktörlere atfedilir; yaşlanma ve genetiğin daha az belirgin katkıları vardır.

Kusurlu insülin sekresyonu büyük ölçüde genetik etkilerin ve beta hücre kütlelerinin programlanmasının bir sonucudur. Ek olarak hipergliseminin kendisi de pankreatik beta hücre fonksiyonunu bozabilir ve insülin direncini (glukotoksisite) şiddetlendirebilir bu da metabolik durumun kötüleşmesine neden olan kısır bir hiperglisemi döngüsüne yol açar.^{27,28}

Tip 2 diyabete sıklıkla hipertansiyon, dislipidemi (yüksek trigliseritler ve düşük düzeyde yüksek yoğunluklu lipoprotein [HDL] kolesterol) ve merkezi obezite gibi başka durumlar da eşlik eder. Bu klinik durumların birleşimine metabolik sendrom denir. İnsülin direnci bu anormalliklerin oluşumunda önemli bir rol oynayabilir. Artan serbest yağ asidi seviyeleri, yağdan gelen inflamatuvar sitokinler ve oksidatif faktörler; metabolik sendromun, tip 2 diyabetin ve bunların kardiyovasküler komplikasyonlarının patogenezinde rol oynamıştır.²⁹

Beta hücre fonksiyonundaki primer kusurların, hastalığın patogenezinde erken dönemde ortaya çıkabileceğine dair kanıtlar vardır. Örnek olarak, beta hücre fonksiyonu, açlık glikoz düzeyleri >100 mg/dL olduğunda açıkça anormaldir ancak tip 2 diyabet için teşhis kriterlerinden biri, açlık plazma glikoz düzeylerinin >126 mg/dL (7 mmol/dL) gelişmesidir.³⁰ Bu durum zayıf bireylerin yanı sıra diyabet ve obezitesi olan kişiler için de geçerli olduğundan beta hücre fonksiyonundaki primer kusurların, obezite ve insülin direnci gelişmeden önce ortaya çıkabileceğini gösterir. Çalışmalar, bu insülin yanıtı eksikliğinin glukozla özgü bir kusur olduğunu, çünkü aynı kişilerde insülin salgısını uyarmak için izoproterenol veya arginin kullanıldığında insülin yanıtlarının nispeten sağlam olduğunu göstermiştir.^{31,32}

İnsülin direnci tek başına tip 2 diyabetin güvenilir bir göstergesi değildir . Yaş ve kilonun artmasıyla birlikte insülin direncinin daha şiddetli hale gelmesi, dolayısıyla duyarlı kişilerde beta hücre fonksiyonundaki altta yatan bir kusurun açığa çıkması, bozulmuş glukoz toleransına ve sonuçta belirgin hiperglisemiye neden olması mümkündür. İnsülin direnci, en azından kısmen, adipositler tarafından salgılanan maddelerle ilişkili olabilir (leptin, adiponektin, tümör nekroz faktörü TNF-alfa ve resistin gibi).^{33,34}

Adacık amiloid polipeptidi (amilin), pankreas beta hücrelerindeki insülin salgılayan granüllerde depolanır. İnsülin ile birlikte salgılanır, serum konsantrasyonları insülinin yaklaşık onda biri kadar olur ve tip 2 diyabetli birçok hastanın pankreasında artan miktarlarda bulunur.³⁵ Serum insülin ve amilin konsantrasyonları, bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda normal glukoz toleransı olan hastalarla karşılaştırıldığında daha düşüktür ve tip 2 diyabetli hastalarda konsantrasyonlar çok düşüktür.³⁶

Yüksek amilin konsantrasyonları adacıklarda glukoz alımını/sinyali azaltır ve endojen insülin sekresyonunu inhibe eder; bu da amilinin tip 2 diyabetin patogenezinde doğrudan rol oynayabileceğini düşündürür.³⁷ Bununla birlikte, amilinin fizyolojik miktarda uygulanmasının insanlarda insülin sekresyonu veya insülin etkisi üzerinde akut bir etkisi yoktur.³⁸

Tip 2 diyabet, çevresel faktörlerle karmaşık etkileşimin yanı sıra hastalık riskine katkıda bulunan muhtemelen binlerce genetik faktörün bulunduğu poligenik bir hastalıktır. Tip 2 diyabetin gelişiminde genetik etkiyi gösteren gözlemler şunları içerir:

- Tip 2 diyabetli hastaların % 39'unun en az bir ebeveyninde bu hastalık vardır.³⁹
- Bir ikizinin etkilendiği monozigotik ikiz çiftleri arasında etkilenmeyen ikizlerin yaklaşık % 90'ında sonunda hastalık gelişir.⁴⁰
- Tip 2 diyabetli bir hastanın birinci derece akrabası için yaşam boyu risk, ailede diyabet öyküsü olmayan aynı yaş ve kiloya sahip kişilere göre 5 ila 10 kat daha yüksektir.⁴¹

Birçok çalışma, obeziteyi hem diyabet hem de ateroskleroz patogenezinin bağlayan ortak bir aracı olarak inflamasyonun rolüne odaklanmıştır.^{42,43} Tip 2 diyabet insidansı; C-reaktif protein, interleukin (IL) 6, plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI-1) , tümör nekroz faktörü (TNF)-alfa dahil olmak üzere inflamasyon belirteçlerinin artan seviyeleri

ile ilişkilidir.⁴⁴⁻⁴⁶ Adipokinler (yağ dokusundan salınan faktörler), insülin direnciyle ilişkili olan inflammatuar aktiviteyi uyarır.⁴⁷ Yoğun yaşam tarzı müdahalelerinin inflammatuvar belirteçlerini azalttığı gösterilmiştir.⁴⁸

Tiazolidinedionlar ve statinler dahil olmak üzere ilaçların antiinflammatuar özellikleri, sırasıyla glikoz ve kolesterol seviyelerini düşürme aktivitelerinin ötesinde terapötik faydaya katkıda bulunabilir.⁴⁹ Romatoid artrit veya sedef hastalığı olan hastalar arasında antiinflammatuar, hastalık değiştirici antiromatizmal ilaçların (TNF inhibitörleri ve hidroksiklorokin gibi) kullanımı diğer ajanlara göre daha düşük diyabet insidansı ile ilişkilidir.⁵⁰ Bununla birlikte anti-inflammatuar ajanlarla yapılan hiçbir çalışma, diyabet gelişiminde veya hiperglisemide iyileşmede ikna edici bir azalma göstermemiştir.^{51,52}

2.1.5. Tanı

2.1.5.1. Diyabetes Mellitus

Diyabetes Mellitus tanı kriterleri Tablo.1’de özetlenmiştir. Şüpheli ya da diyabete ilişkin semptom varlığında açlık plazma glukozu (APG), rastgele plazma glukozu (PG), 75 gr oral glukoz tolerans testi sırasındaki (OGTT) 2. saat plazma glukoz (2. st PG) düzeyi ve/veya A1C tetkiki yapılarak tanı konulabilir. Bu tetkik sonuçlarından elde edilen spektruma göre normalden yüksek olan ancak diyabet tanısı konulacak kadar yüksek olmayan düzeylerin varlığında ise bozulmuş açlık glukozu (BAG), bozulmuş glukoz toleransı (BGT) gibi glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının saptanması ve prediyabetik bireylerin belirlenmesi mümkün olmaktadır.

Tablo 1 Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri⁴

	Aşık DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG+BGT	YRG
APG (En az 8 saat açlık)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C**	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-47 mmol/mol)

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A1c , BAG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), BGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), YRG: Yüksek risk grubu

Hipergliseminin belirgin klinik semptomlarının olmadığı durumlarda (hiperglisemik kriz, klasik hiperglisemi semptomları ile birlikte eşlik eden rastgele plazma glukoz 200 mg/dl ve üzerinde olması gibi) tanı için tarama testi sonuçlarının iki kez anormal olarak sonuçlanmış olması gerekir (aynı veya farklı bir yöntemle ölçümün tekrarlanması önerilir). Diğer bir deyişle çok ağır diyabet semptomlarının bulunduğu durumlar dışında, tanının daha sonraki bir gün, aynı (veya farklı bir) yöntemle doğrulanması gerekir. Eğer başlangıçta iki farklı test yapılmış ve test sonuçları birbirini desteklemiyor ise sonucu eşik değerin üstünde çıkan test tekrarlanarak yine diyagnostik düzeylerde saptanması halinde diyabet tanısı konulmalıdır. Rastgele PG ölçümü günün herhangi bir zamanında açlık- tokluk dikkate alınmaksızın yapılan kan şekeri ölçümüdür. Rastgele yapılan ölçümde 200 mg/dl ve üzerindeki değerler, diyabet semptomları da eşlik ediyorsa diabetes mellitus teşhisine götürür. Test sonuçları eşik değerlere yakın ancak normal sınırlarda olan bireylere semptom ve bulgular hakkında bilgi verilerek 3-6 ay içinde testler tekrar edilmelidir. Diğer yöntemler kullanıldığı halde aşık diyabet tanısı konulmamış, ancak glukoz metabolizma bozukluğu şüphesi devam eden hastalarda oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılır. Tanı için 75 g glukoz ile standart OGTT yapılması, en az 8 saat süreyle açlık sonrası sabah ölçülen açlık plazma glukoz (APG) düzeyine dayalı tanı yöntemine göre daha sensitif ve spesifik olmakla birlikte, bu testin aynı kişide günden güne değişkenliğinin yüksek, emek yoğun ve maliyetli olması rutin kullanımını güçleştirmektedir. Diğer taraftan, APG'nin daha kolay uygulanabilmesi ve ucuz olması klinik pratikte kullanımını artırmaktadır.

Bununla beraber, OGTT'nin hem diyabet tanısında hem de diyabet ve prediyabet taramasında önemli bir rolü vardır. OGTT açlık plazma glukoz düzeylerinden daha az tekrarlanabilir olsa da prediyabet veya diyabetin tespiti için daha duyarlıdır. Hastalığın aşikar klinik başlangıcı nedeniyle, tip 1 diyabet tanısı için çok nadir durumlar dışında OGTT yapılması gerekmez. Karbonhidrat kısıtlaması OGTT sırasında kan şekerinde yalancı yüksekliklere neden olabileceğinden OGTT öncesi hastaların üç gün boyunca en az 150 gr karbonhidrat içeren serbest bir diyet uygulamaları belirtilmelidir. Tanı kriterlerinde belirtilen glukoz eşik değerleri venöz plazmada glukoz oksidaz veya hegzokinaz yöntemi ile yapılan ölçümleri baz almaktadır. Bu nedenle klinikte kullanılan venöz plazma glukoz ölçüm yöntemleri ile hastaların evde glisemi takibinde kullandıkları kapiller kan glukoz ölçüm yöntemleri arasında fark olduğu unutulmamalıdır. Ölçüm için kullanılan yöntemler arasında farklılık olup, kapiller kan glukoz ölçümleri venöz plazmadan ölçülen glukoz değerine göre biraz daha düşük olma eğilimindedir. 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. Hematokrite (Hct) bağlı olarak bu fark değişir, Hct %55 olan bir kişide fark %15'e yükselir, buna karşılık Hct %30 olan bir kişide fark %8'e iner. Günlük pratikte OGTT yapılan bazı kişilerde açlık ve 2.saat glukoz normal ya da BAG veya bozulmuş glukoz toleransı (BGT) aralıklarında bulunmasına rağmen 2. saatten önceki herhangi bir zaman noktasında PG düzeyinin 200 mg/dl'nin üzerinde olduğu görülmektedir. Bazı otörler tarafından 'Disglisemi' olarak adlandırılan bu tablodaki vakaların, tıpkı aşikar diyabet gibi takip edilmesi oldukça yaygın kabul gören bir yaklaşımdır.

Standardizasyonundaki sorunlar ve tanı eşiğindeki belirsizlik nedeniyle, glikozillenmiş hemoglobin A1c (HbA1c: A1C)'nin diyabet tanı aracı olarak kullanılması uzun yıllar önerilmemiştir. Son yıllarda tüm dünyada standardizasyonu yönündeki çabalar ve prognostik önemine dair kanıtların artması sonucunda, A1C'nin de diyabet tanı testi olarak kullanılması kabul edilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm laboratuvarların kullandıkları A1C ölçüm yöntemlerinin 'Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı' (NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program) tarafından sertifikalandırılması ve sonuçların DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) çalışmasında kullanılan ve altın standart

olarak kabul edilen HPLC (yüksek performanslı likid kromatografi) yöntemine göre kalibre edilmesi şart koşulmaktadır. Uluslararası Klinik Kimyacılar ve Laboratuvar Tıbbı 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. Dünya Sağlık Örgütü, 2011 yılında yayımladığı Konsültasyon Raporu'nda, güvenilir bir yöntemin kullanılması ve uluslararası referans değerlerine göre düzenli olarak standardize edilmesi koşulu ile, A1C'nin tanı testi olarak kullanılmasını önermiştir. A1C, APG ve OGTT ile karşılaştırıldığında ölçüm öncesi açlık gerektirmemesi, günden güne daha az değişkenlik göstermesi (stres dönemleri, hastalık ya da diyetdeki değişikliklerle), preanalitik kararlılığın daha iyi olması gibi avantajlara sahiptir. Diğer taraftan belirlenen eşik değerlerde A1C sensitivitesinin daha düşük olması, maliyetin daha yüksek olması, gelişmekte olan ülkelerde kolay ulaşılabilir olmaması, bazı bireylerde A1C ile ortalama plazma glukoz düzeyleri arasındaki korelasyonun sınırlı olması gibi dezavantajları da bulunmaktadır. Bazı A1C ölçüm yöntemlerinde hemoglobin varyantları (hemoglobinopatiler) nedeniyle A1C ile PG sonuçları arasında diskordans görülebilir. Bu durumda diyabet tanısı için interferens yapmayan bir A1C ölçüm yöntemi kullanılmalı ya da APG tanı kriteri dikkate alınmalıdır. Ayrıca eritrosit yaşam döngüsünü hızlandıran orak hücreli anemi, gebelik (özellikle ikinci, üçüncü trimesterler ve postpartum dönemde), glukoz-6- fosfat dehidrogenaz eksikliği, hemodiyaliz, yakın zamanda kanama geçirilmesi veya kan transfüzyonu yapılması ya da eritropoetin tedavisi, HIV tedavisi gibi durumlar söz konusu ise yalnızca PG sonuçlarına göre diyabet tanısı konulmalıdır. Ulusal (Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrin Hastalıklar Prevalans Çalışması: TURDEP-II) ve uluslararası toplumsal temelli çalışmalar, A1C'ye göre diyabet tanısı alan kişilerin, APG veya OGTT ile tanı alan kişilere göre, metabolik açıdan (vücut ağırlığı, bel çevresi, lipid ve kan basıncı (KB) yönünden) daha olumsuz durumda olduklarını göstermektedir. TURDEP-II çalışmasında, A1C'ye göre 'Yüksek Risk Grubu' (YRG: %5.7-6.4; 39-47 mmol/ mol) kategorisinde tanımlanmış grubun metabolik risk profili, 'Kombine Glukoz İntoleransı (KGİ = BAG + BGT)' saptanmış grubun risk profiline yakın ölçüde bozulmuş bulunmuştur. Bu durum göz önüne

alındığında, testin tanı amaçlı kullanılmasının, komplikasyonlara daha yatkın kişilerin tanınmasında ve tedavi edilmesinde, ayrıca komplikasyonların önlenmesi veya geciktirilmesi açısından da yarar sağlayacağı açıktır.⁴

2.1.5.2. Gestasyonel Diyabet

Gestasyonel diyabet (GDM), yani gebelikte ortaya çıkan diyabetin hem anne hem fetus hem de gebeliğin seyri üzerine olumsuz etkileri bulunmaktadır. GDM araştırılması amacıyla gebeliğin 24-28. haftaları arasında tarama ve tanı testi yapılmaktadır. Geleneksel olarak iki aşamalı tanı yaklaşımı kullanılmaktadır. Alternatif olarak 'tek aşamalı' tanı yaklaşımı da uygulanabilir. Gebelikte tanı amaçlı OGTT yapılması gestasyonel diyabetin erken tanısı için mutlaka gereklidir. Böylece, annede oluşan plazma glukoz yüksekliği zamanında tespit edilir ve hipergliseminin fetus üzerindeki zararlı etkilerini engellemek için önlem alınabilir. Tek aşamalı ve iki aşamalı OGTT sonuçlarına göre GDM tanı kriterleri Tablo.2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Gestasyonel Diyabet Tanı Kriterleri⁴

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

IADPSG: Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Derneği, GDM: Gestasyonel diabetes mellitus, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, APG: Açlık plazma glukozu, 1.st PG, 2.st PG, 3.st PG: 1., 2., 3.st plazma glukozu.

Günümüzde gebelik diyabeti tanısında iki aşamalı test yerine, tek aşamalı tanı yaklaşımının kullanılması konusunda tam bir görüş birliğine varılamamıştır. Ülkemizde ise konu ile ilgili otoriteler, IADPSG kriterleri ile GDM tanısı alan gebe sayısının çok artacağına, bu durumun ekonomik ve emosyonel sorunları beraberinde getireceğine işaret ederek iki aşamalı (50 g glukozlu ön tarama testi ve ardından gerekiyorsa 100 g glukozlu OGTT) tanı yaklaşımına devam edilmesini benimsemektedirler.⁴

2.1.5.3. Prediyabet

Plazma glukoz düzeyleri normalden yüksek olan fakat diyabet tanı kriterlerini karşılamayan değerler, 'Prediyabet' olarak adlandırılır. Buna göre, BGT ve/veya BAG ve/veya A1C %5.7-6.4 (39-47 mmol/mol) aralığındaki değerlerde saptanan kişilerde prediyabet varlığından söz edilmektedir. Bu faktörler aynı zamanda diyabet ve kardiyovasküler hastalık (KVH) için önemli risk belirteçleridir ve prediyabet tanılı kişiler kardiyovasküler risk faktörleri açısından mutlaka değerlendirilmelidir. Tablo 1.'den görüleceği üzere, 'İzole BAG' için APG 100-125 mg/dl ve 2.st PG <140 mg/dl, buna karşılık 'İzole BGT' için 2.st PG 140-199 mg/dl ve APG <100 mg/dl olması gerektiği geniş ölçüde kabul görmektedir. 'BAG + BGT' olarak bilinen durumda ise hem APG 100-125 mg/dl, hem de 2.st PG 140-199 mg/dl arasındadır. Bu kategori, glukoz metabolizmasının daha ileri bozukluğunu ifade eder. Dünya Sağlık Örgütü ve IDF'nin 2006 yılı uzlaşısı raporunda, normal APG için üst sınırın 110 mg/dl olması gerektiği belirtilmiş ve BAG tanımının 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir. Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi, A1C %5.7-6.4 (39-47 mmol/mol) aralığında bulunan bireylerin diyabet açısından yüksek riskli olduklarını ve koruma programlarına alınmaları gerektiğini bildirmiştir. Çeşitli toplumlarda ve Türk toplumunda yapılan çalışmalar (TURDEP-II çalışması), aslında A1C ile YRG kategorisinde olduğu belirlenen bireylerde, glukoz metabolizması bozukluğunun, izole BAG ve izole BGT'den daha ileri ve Kİİ (BAG + BGT)'ye yakın ciddiyette olduğunu ortaya koymuştur. Standart bir yöntemle yapılmış A1C testi ile YRG kategorisinde belirlenen kişiler, aşikar diyabet gelişmesine daha yatkındır ve bu sebeple diyabet önleme çalışmalarına öncelikli olarak dahil edilmelidir.⁴

2.1.6. Komplikasyonlar

Diyabetin akut ve kronik komplikasyonları mevcuttur. Bu komplikasyonlar hastaların mortalite ve morbiditesini etkileyen en önemli faktörlerdir.

Akut komplikasyonlar; ketoasidoz (DKA) , hiperozmolar hiperglisemik durum (HHD), laktik asidoz, hipoglisemi olarak sınıflandırılır. Kronik komplikasyonlar ise makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar olmak üzere iki alt gruba ayrılır.

Makrovasküler komplikasyonlar; kardiyovasküler, serebrovasküler ve periferik damar hastalığı olarak sınıflandırılır. Mikrovasküler komplikasyonlar; retinopati, nöropati ve nefropati olarak sınıflandırılır.

2.1.6.1. Makrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalık (KVH) en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Tip 2 diyabetlilerde, özellikle aterosklerotik kalp hastalığı (ASKH) riski non-diyabetiklere göre 2-4 kat daha yüksektir. Bu hastaların % 60-75'i makrovasküler olaylar nedeni ile kaybedilir. Diyabetlilerde ateroskleroz daha erken yaşlarda ortaya çıkar, multisegmenter tutulumlu ve daha yaygındır. ASKH diyabetli hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Ayrıca diyabetin maliyetini doğrudan ve dolaylı olarak artırmaktadır. Diyabetli hastalarda kardiyovasküler (KV) risk faktörlerinin kontrolü ASKH'yi önleme ya da geciktirmede son derece önemlidir. Özellikle çoklu risk faktörü eş zamanlı olarak kontrol edildiğinde yarar çok yüksek olmaktadır. Diyabetli bireylerde KV açıdan takip ve tedavinin amaçları KV olay ve ölüm riskini azaltmakla beraber kalp yetersizliği gelişmesini veya ilerlemesini önlemektir.⁴

Diyabet, KAH yönünden bağımsız bir risk faktörüdür. Diyabeti olan tüm hastalar KV risk faktörleri açısından yılda en az bir kez değerlendirilmeli ve gerekiyorsa tedavi edilmelidir. Bu risk faktörleri hipertansiyon (HT), dislipidemi, obezite/fazla kilolu olma, sigara, ailede erken KAH öyküsü ve albuminüri varlığıdır. Glisemik kontrol, kan basıncı kontrolü, lipid düzeylerinin düşürülmesi, kardiyovasküler ve renal yararları gösterilmiş özel tedavi ajanlarının kullanılması diyabetli bireylerde global risk azaltılması için temel unsurlardır. Makrovasküler hastalık (sessiz Mİ, sessiz iskemi, periferik arter hastalığı, karotis arter hastalığı veya serebrovasküler olay, diğer hedef organ hasarı (özellikle nefropati ve retinopati), KVH açısından 3 veya daha fazla sayıda risk faktörü bulunması (yaş, HT, dislipidemi, obezite, sigara, ailede erken koroner olay veya birinci derece akrabalarda serebrovasküler olay), >20 yıl tip 1 diyabet öyküsü olan hastalar KVH açısından çok yüksek riskli (10 yıllık KV ölüm riski >%10) kabul edilmelidir. Diyabet süresi 10 yıl veya üzerinde olup hedef organ hasarı olmayan ve herhangi bir ek KV risk faktörü olan hastalar KVH açısından yüksek riskli (10 yıllık

KV ölüm riski %5-10) kabul edilmelidir. Diyabet süresi 10 yıl altında olan ve herhangi bir risk faktörü olmayan 35 yaş altında tip 1 diyabetli veya 50 yaş altı tip 2 diyabetli hastalar KVH açısından orta riskli (10 yıllık KV ölüm riski %1-5) kabul edilmelidir.

Periferik arter hastalığı, aorta, koroner arterler ve intrakranial arterler dışındaki tüm arterleri etkileyen durumlar olarak tanımlanır. Diyabetli hastalarda periferik arter hastalığı riski 2 kat artmıştır. Karotid arter hastalığı olan diyabetli hastalarda tanı ve tedavi diyabeti olmayan hastalarla benzerdir. Alt ekstremitte arteryel hastalığı diyabetin sık görülen bir vasküler komplikasyonudur. Klinik bulgular progresif daralmaya bağlı intermitan klaudikasyo, istirahatle ağrı, ülserasyon ve gangrendir.⁴

2.1.6.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetik retinopati vasküler bir komplikasyon olup, diyabet süresi ve glisemik kontrol ile ilişkilidir. Ek risk faktörleri; hipertansiyon, dislipidemi, gebelik gelişimi, diyabet ilişkili nefropati ve nöropati varlığıdır. Gelişmiş ülkelerde, 20-74 yaş grubunda en önemli körlük nedenidir.

Diyabetik retinopati klinik olarak 2 evrede incelenir: Non-proliferatif retinopati: Mikroanevrizmalar, sert eksüdalar, kanamalar, IRMA (intraretinal mikrovasküler anormallikler). Proliferatif retinopati: Patolojik preretinal neovaskülarizasyon ile karakterizedir. Retina dolaşımında daha az fonksiyone kapillerlerin yerini yeni oluşan, fragil kan damarları alır. Yeni damar oluşumlarının gelişim sürecinde hemoraji ve retina dekolmanı riski yüksektir.

Diyabetik retinopatinin önemli bir diğer klinik bulgusu maküla ödemidir. Maküla ödemi, kan-retina bariyerinde bozulma nedeniyle makülada diffüz veya fokal vasküler sızma görülmesidir. Sıvının nöral retina sızması anormal retinal kalınlık ve çoğunlukla makülada ödeme neden olur. Diyabetik retinopatinin herhangi bir evresinde görülebilir ve görme keskinliğinde azalmaya yol açar. Erken, orta risk ve şiddetli olarak derecelendirilebilir. Erken evreden, yüksek riskli evrelere ilerlemesinin 5 yıllık riski %75'dir. Maküla ödemi, proliferatif retinopatiye bağlı traksiyonel retina dekolmanı ve neovasküler glokom diyabetik retinopatide en önemli görme kaybı nedenleridir.

Optimal glisemik kontrolün sağlanması, diyabetik retinopati riskini azaltır veya retinopati gelişim sürecini yavaşlatır. Retinopati riskini azaltmak veya gelişim sürecini

yavaşlatmak için optimal KB kontrolü sağlanmalıdır. Ancak, sistolik KB'nın 120 mmHg düzeylerinden daha aşağıya indirilmesinin ek yarar sağlanamadığı gösterilmiştir. Lipid düzeyleri yüksek hastalar, retinopati açısından yüksek risklidir. Lipid düzeylerinin kontrol altında tutulması diyabetik retinopatinin gelişimini veya hastalığın ilerlemesini azaltır. PPAR-alfa agonisti olan fenofibratin retinopatili hastalarda progresyonu yavaşlatır. Bu nedenle retinopatisi olan diyabetli hastalarda statin tedavisine ek olarak fenofibrat kullanılabilir. Yaşam tarzı değişiklikleri; diyabetik retinopati insidansını veya ilerleme hızını azaltabilir. Düzenli egzersiz ve artmış fiziksel aktivite retinopatili hastalarda; valsalva manevrasıyla sonuçlanan aktiviteler sırasında vitreus hemorajisinin gelişebileceği unutulmamalıdır. Uyku apnesi, artmış retinopati ile ilişkilidir. Obstrüktif uyku apnesinin tedavisiyle; retinopatinin gelişme riski ve ilerleme hızı yavaşlatılabilir. Böbrek yetersizliği olan vakalarda, hemodiyaliz ve periton diyalizi başladığında; volüm ve üremik durumun tedavisiyle, diyabetik maküla ödeminin azaldığı gösterilmiştir. Maküla ödemi olan diyabetik hastalarda tiazolidindionlar kullanılmamalıdır. Proliferatif retinopatide; lazer fotokoagülasyon, vitrektomi ve anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEGF) gibi tedaviler uygulanmalıdır. Non-proliferatif retinopatide; anti-VEGF tedavisi, retinal vaskülarizasyon gelişimini azaltmıştır. Ancak, görme ile ilişkili sonuçlarda iyileşme olmadığı gösterilmiştir. Diyabetik maküler ödemin tedavisinde, anti-VEGF ile daha iyi sonuçlar elde edilmektedir. Bu sebeple, maküla ödemi olan diyabetli hastalarda, monoterapi ya da lazer ile kombine intravitreal anti-VEGF kullanılması standart tedavi olarak önerilmektedir. Fovea santralini etkileyen diyabetik maküla ödemi tedavisinde kullanılan anti-VEGF'ler; bevacizumab, ranibizumab, ve aflibercepttir. Ancak, diyabetik gebelerde; fetüste vasküler yapıda risk oluşturabilmesi nedeniyle önerilmez. Proliferatif diyabetik retinopatili hastalarda primer/sekonder KV koruma için aspirin kullanılmasında bir sakınca yoktur.⁴

Erişkin yaştaki diyabetli hastalarda nefropati, en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Albüminüri aşağıdaki gibi sınıflandırılmaktadır:

Tablo 3. Albüminüri sınıflaması⁴

	Sabah ilk idrarda	24 saatlik idrarda	
	Albünin/Kreatinin oranı (mg/g)	UAE (mg/gün)	UAE hızı (mg/dk)
Normoalbuminüri	<30	<30	<20
Mikroalbuminüri(*)	30-300	30-300	20-200
Makroalbuminüri (Klinik albuminüri)	>300	>300	>200

(*)Son 3-6 ayda yapılan 3 ölçümden en az 2'si normalden yüksek ise mikroalbuminüri kabul edilir. Son 24 saatte yoğun egzersiz yapılmışsa veya infeksiyon, yüksek ateş, konjestif kalp yetersizliği, belirgin hiperglisemi ve hipertansiyon varsa UAE yüksek çıkabilir. UAE: Üriner albumin ekskresyonu (üriner albumin atılımı), AKO: Albumin/kreatinin oranı

Nefropatinin en önemli sonucu, son-dönem böbrek yetersizliğine neden olmasıdır. Diyabetli hastalarda kronik böbrek yetersizliği, non-diyabetik hastalardaki gibi, idrar, kan, görüntüleme veya patolojik değerlendirmelere göre belirlenmiş böbrek hasarına dayanarak aşağıda belirtilen eGFR evrelerine göre değerlendirilir:

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.

Tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda nefropatiyi önlemek veya ilerlemesini geciktirmek için, glisemik kontrolün en iyi şekilde sağlanması gereklidir. Son yıllarda kullanıma giren bazı antidiyabetik ajanların diyabetli hastalarda hiperglisemi kontrolü ötesinde renal fonksiyonlar üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir.⁵ Bu kanıtlar ışığında SGLT2-İ grubu ilaçlar ve GLP-1 RA grubundaki bazı ilaçlar nefropatiyi yavaşlatmak amacı ile verilebilir. Proteinüri varlığında SGLT2 inhibitörleri öncelikle tercih edilmelidir. Güncel bilgilere göre eGFR >15 ml/dk/1.73 m² olan bireylerde böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatma/durdurmaya yönelik olarak SGLT2 inhibitörlerinin verilmesi önerilir. Ancak bu ilaçların glisemi regülasyonu üzerindeki

etkilerinin eGFR <45 ml/dk/1.73 m² olduğunda azaldığı bilinmelidir. Renal koruma için kanıtı olan GLP-1 reseptör agonistlerinin eGFR 15 ml/dk/1.73 m²'ye dek doz ayarına ihtiyaç olmadan kullanımı mümkündür. KB kontrolü sağlanması, diyabetik nefropati riskini azaltır ve ilerlemesini yavaşlatır. KB $<140/90$ mmHg olmasının KBY'nin ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir. Diyabetik böbrek hastalığı olan bireylerde günlük protein alımının yüksek olmaması sağlanmalı, 0.8 gr/kg/gün'le sınırlandırılmalıdır. Ancak protein alımının daha fazla azaltılmasının (<0.8 gr/kg/gün) glukoz kontrolü, kardiyovasküler risk faktörleri veya eGFR azalma hızı üzerine yararı olmayacağı için önerilmez. Günlük sodyum alımının azaltılması (<2 gr/gün) kan basıncı kontrolü ve kardiyovasküler riski azaltmak için faydalı olacaktır. Kronik böbrek yetersizliği gelişen hastalarda D-vitami eksikliği varsa düzeltilmeli, gereğinde aktif D vitaminine geçilmelidir. Kalsiyum, fosfor, PTH ve kemik yoğunluk ölçümleri uygun aralıklarla yapılmalıdır.⁴

Diyabetik nöropati, diyabetin en yaygın görülen kronik komplikasyonlarından. Sinir sisteminin farklı bölümlerini etkileyebilir. Özellikle alt ekstremiteleri tutan distal-simetrik duysal polinöropati, infeksiyon ve iske mi ile birlikte en önemli ayak amputasyonu nedenidir. Diyabetik nöropatilerin sınıflaması; simetrik diyabetik nöropati ve asimetrik veya fokal diyabetik nöropati olarak iki gruba ayrılır. Simetrik diyabetik nöropati; distal simetrik sensorial nöropati, diyabetik küçük lif nöropatisi, diyabetik otonom nöropati, diyabetin tedavi ile uyarılmış nöropatisi olarak alt gruplarda incelenir. Asimetrik veya fokal diyabetik nöropati ise kranial nöropati, turunkal radikülopati ve radikülopleksus nöropatisi olarak alt gruplara ayrılır.

Nöropatik ağrı şiddetli düzeyde olabilir. Yaşam kalitesini ve hareketi etkileyerek depresyon ve sosyal izolasyona neden olur. Nöropatide non-spesifik analjeziklerle tedaviye başlanmalı, yanıt vermeyen vakalarda spesifik ağrı tedavisi uygulanmalıdır. Optimal glisemik kontrol sağlanmalıdır. Sıkı glisemik kontrolün tip 1 diyabetli hastalarda otonom ve periferik nöropati riskini azalttığı, tip 2 diyabetli bazı hastalarda ise gelişim sürecini yavaşlattığı gösterilmiştir. Ayak bakımı ihmal edilmemelidir.⁴

Diyabetik otonomik nöropati; istirahat taşikardisi, egzersiz intoleransı, ortostatik hipotansiyon, konstipasyon, gastroparezi, erektil disfonksiyon, sudomotor disfonksiyon, nörovasküler fonksiyon bozukluğu, brittle diyabet, ve hipoglisemik otonomik yetersizlik gibi özetlenebilir Tedavide gastroparezi için diyet ve metoklopromid

eritromisin gibi prokinetik ajanlar kullanılabilir; erektil disfonksiyonda fosfodiesteraz inhibitörleri, intraüretral-intrakorporeal prostoglandinler,penil protezler kullanılabilir.⁴

Diyabetik nöropati ve/veya periferik arter hastalığı nedeniyle oluşan ayak yaraları veya amputasyonlar diyabetik hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir . 10 yılı geçen diyabetikler, erkekler, kötü kan şekeri regülasyonu olanlar, kardiyovasküler, retinal, renal komplikasyonu olanlar daha fazla risk altındadır. Bu yüzden ilk muayenede ve vizitlerde ayrıntılı ayak muayenesi yapılmalıdır.⁴

2.2. İnsülin, C-peptid ve İnsülin Direnci

2.2.1. Tanımlar

İnsülin, 117 numaralı kromozomun kısa kolunda kodlanır ve Langherhans pankreas adacıklarının β hücrelerinde öncüsü olan proinsülin olarak sentezlenir. Proinsülin, düz endoplazmik retikulumun (DER) ribozomlarında mRNA'dan pre-proinsülin olarak sentezlenir. Pre-proinsülin, bir sinyal peptidinin, beta zincirinin, bağlayıcı (C) peptidin ve ardından 100 amino asitlik tek bir zincir içeren alfa zincirinin sıralı senteziyle oluşturulur. Sinyal peptidinin çıkarılması, endoplazmik retikulumda karakteristik üç boyutlu yapısını kazanan proinsülini oluşturur. Salgı vezikülleri, proinsülini DER'den, çinko ve kalsiyum açısından zengin ortamı, çözünebilir çinko içeren proinsülin heksamerlerin oluşumunu destekleyen golgi aparatına aktarır. Golgiden olgunlaşmamış depo kesecikleri oluştuğunda golginin dışında etki gösteren enzimler proinsülini insülin ve C-peptide dönüştürür. İnsülin, çözünmeyen çinko içeren heksamerler oluşturur ve pH 5,5'te kimyasal olarak stabil kristaller halinde çöker. Olgun granüller ekzositozla dolaşıma salgılandığında insülin ve eşmolar oranda C-peptid salınır. Proinsülin ve çinko tipik olarak adacık hücresi salgısının % 6'sından fazlasını oluşturmaz.

Adacık hücrelerinden portal damarlara insülin salgılanması karakteristik olarak pulsatildir ve milyonlarca adacık hücresinden gelen koordinat salgılama patlamalarının toplamını yansıtır. Yemek sonrası değişime ek olarak ultradian salınımlı insülin salınımı modeli rapor edilmiştir. Glukoz gibi bir uyarıya yanıt olarak insülin sekresyonu

karakteristik olarak bifaziktir; başlangıçta hızlı bir insülin sekresyonu fazı vardır, ardından daha az yoğun fakat daha uzun süreli bir hormon salınımı gelir.

Glukoz insülin salgılanmasının temel uyarıcısıdır ancak diğer makro besinler, hormonlar, humoral faktörler ve sinirsel girdiler bu yanıtı değiştirebilir. İnsülin, ana karşıt düzenleyici hormonu glukagonla birlikte kan şekeri konsantrasyonlarını düzenler. Pankreas β hücreleri, açlık (veya bazal) durumunda saatte 0,25-1,5 ünite insülin salgılar; bu miktar, glukozun insüline bağımlı olarak hücrelere girişini sağlamak için yeterlidir. Bu seviye, trigliseritlerin kontrolsüz hidrolizini önler ve glukoneogenezi sınırlandırır, böylece normal açlık kan şekeri seviyelerini korur. Bazal insülin sekresyonu, toplam 24 saatlik insülin sekresyonunun % 50'sinden fazlasını oluşturur. İnsülinin portal venöz sisteme salgılanmasını takiben % 60'ı karaciğer tarafından uzaklaştırılır; dolayısıyla karaciğere ulaşan portal ven insülin konsantrasyonları periferik dolaşımın üç katı kadardır. Sağlıklı zayıf bireylerde dolaşımdaki venöz (veya arteriyel) açlık insülin konsantrasyonları yaklaşık 3–15 mIU/L veya 18–90 pmol/L'dir. Yemekle ilişkili insülin salgısı, toplam günlük çıktının geri kalan kısmını oluşturur.⁵³

C-peptid, proinsülinin insüline dönüşümü sırasında açığa çıkan 31 aminoasitli bir peptiddir. C-peptid proinsülin alfa ve beta zincirleri arasındaki disülfid köprüleri oluşumu için gerekli konformasyonu sağlar. Proinsülinin %95'i insüline çevrilir. C-peptid, Golgi aygıtında proinsülininden uzaklaştırılır ve bunun sonucunda hem alfa hem de beta zincirleri disülfid bağlarıyla birbirine bağlanmış olgun insülin molekülü oluşur. C-peptid biyolojik olarak aktif değildir. Portal dolaşıma insülin ile eşit miktarlarda salgılanmakla beraber yarı ömrünün daha uzun olması nedeniyle açlık C-peptid düzeyleri insüline göre 5-10 kat daha fazladır. 8 saatlik bir açlık sonrası ölçülür. Endojen insülin düzeylerini yansıtır. Tip-1 DM'de C-peptid düzeyleri düşüktür. T2 DM'de C-peptid düzeyleri düşük, normal veya yüksek olabilmektedir. C-peptid insülin tedavisi gören diyabetik hastalarda vücut insülin deposunun ya da insülin sekresyonunun periferik göstergesidir. C-peptid insülin gibi karaciğer tarafından tutulmaz. Dolaşımda bulunan insülin antikorlarının varlığı nedeniyle insülinin ölçülemediği durumlarda ya da insülin tedavisi gören hastalarda C-peptid düzeylerine bakılabilir.⁵⁴

Salgılandıktan sonra hem insülin hem de C-peptid karaciğere yönlendirilir. İnsülin karaciğerde reseptörlerine bağlanarak glukoz alımını başlatır, glukoneogenezi, glikojenolizi ve ketogenezi inhibe eder ve 5-10 dakika içinde parçalanır. C-peptid ise karaciğerde sınırlı düzeyde parçalanır ve böbrekler tarafından parçalanır. Dolayısıyla C-peptidin yarı ömrü yaklaşık 30-35 dakikadır. Sonuç olarak, hem insülin hem de C-peptid eş molar konsantrasyonlarda salgılansa da dolaşımdaki insülinin C-peptide molar oranı 1'den azdır. Açlık durumunda normal fizyolojik C-peptid plazma konsantrasyonu 0,9 ila 1,8 ng/ml'dir. Yüksek bir seviye insülin direncini, insülinomayı veya böbrek hastalığını gösterebilir.

C-peptidin hücre membranı ile bağlanması G-protein bağlı reseptörlerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir. C-peptidin bağlanmasının hücre içi kalsiyum seviyelerini yükselttiği gösterilmiştir. Ayrıca renal tübüler hücrelerde ve fibroblastlarda fosfolipaz C, protein kinaz C izoformları, Rho ilişkili protein kinaz ve p38 mitojen aktif protein kinazı (MAPK) indükleyebilir. PIP-3 kinaz, PPAR-gamanın aktivasyonu ayrıca fibroblastlarda, miyoblastlarda, renal tübüler hücrelerde ve lenfositlerde de gözlenir. Endotel hücrelerinde, C-peptidin aortik endotel hücrelerinde endotelial nitrik oksid sentaz (eNOS) mRNA ve proteinin ekspresyonunu artırarak nitrik oksit salınımını indüklediği gösterilmiştir. Ayrıca in vitro olarak renal tübüler hücrelerde Na, K-ATPaz'ı uyardığı da gösterilmiştir.⁵⁴

Fizyolojik olarak tüm vücut düzeyinde insülinin eylemleri diğer hormonların etkileşiminden etkilenir. İnsülin, tokluk durumunda metabolik süreçleri yönlendiren baskın hormon olmasına rağmen büyüme hormonu ve IGF-1 ile birlikte hareket eder; Büyüme hormonu, diğer uyarıların yanı sıra insüline yanıt olarak salgılanarak insülinin neden olduğu hipoglisemiyi önler. Diğer karşı düzenleyici hormonlar arasında glukagon, glukokortikoidler ve katekolaminler bulunur. Bu hormonlar açlık durumunda metabolik süreçleri yönlendirir. Glukagon glikojenolizi, glukoneogenezi ve ketogenezi indükler. İnsülinin glukagonlara oranı, ilgili enzimlerin fosforilasyon veya defosforilasyon derecesini belirler. Katekolaminler lipolizi ve glikojenolizi destekler; glukokortikoidler kas katabolizmasını, glukoneogenezi ve lipolizi indükler. Bu hormonların aşırı salgılanması belirli durumlarda insülin direncine katkıda bulunabilir ancak insülin direnci durumlarının büyük çoğunluğunu açıklamaz.⁵⁵

Çoğu durumda insülin direncinin, insülin sinyallemedeki reseptör sonrası kusurlar yoluyla hücresel düzeyde ortaya çıktığına inanılmaktadır. Deney hayvanlarında çeşitli insülin sinyalleme bozukluklarına ilişkin umut verici bulgulara rağmen bunların insan insülin direnciyle ilişkisi şu anda belirsizdir. Olası mekanizmalar arasında insülin reseptörünün, IRS proteinlerinin veya PIP-3 kinazın tirozin fosforilasyonunun down regülasyonu, eksiklikleri veya genetik polimorfizmleri yer alır veya GLUT 4 fonksiyonundaki anormallikleri içerebilir.

Açlık sırasında olduğu gibi bazal durumda insülin seviyeleri düşüktür, bu da yağ asitlerinin ve gliserolün yağ dokusundan ve amino asitlerin kaslardan mobilizasyonunu kolaylaştırır. Tokluk durumunda insülin seviyeleri tipik olarak daha yüksek olsa da insülin duyarlılığının derecesi diyetin bileşiminden etkilenebilir. Kronik aşırı enerji tüketimi, insülin reseptörlerinin ve reseptör sonrası sinyallemenin down regülasyonu ile insülin sekresyonunun, trigliserit sentezinin ve yağ birikiminin uyarılması yoluyla hiperinsülinemi ve insülin direncini artırır.

Yüksek yağlı diyetler, özellikle doymuş yağ ve trans yağ asitleri açısından insülin direnciyle ilişkili olma eğilimindedir. Yağ asidi kompozisyonunun, membran lipitlerinin kompozisyonu üzerindeki etkileri yoluyla insülin direncinin uzun vadeli gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri, hücre zarı akışkanlığının ve hücre sinyalinin korunmasında fizyolojik bir rol oynar; bunlar aynı zamanda gen ekspresyonunu da etkiler ve peroksizom proliferatör reseptörleri için endojen ligandlardır. Epidemiyolojik çalışmalar, omega 6'nın omega 3 yağ asitlerine oranı ile tip 2 diyabet prevalansı arasında bir ilişki olduğunu bildirmektedir.

Yüksek karbonhidratlı diyetler genellikle kısa vadede insülin duyarlılığının artmasıyla ilişkilendirilir. İnsülin salgılanması tüketilen karbonhidratın türüne ve fiziksel formuna bağlıdır. Bir gıdanın glisemik indeksi (GI), eşdeğer glikoz dozuna göre kan şekeri konsantrasyonunun zamana karşı eğrisinin altındaki alanı ifade eder. Sindirim, emilim ve/veya glikoza dönüşümün daha yavaş gerçekleştiği yerlerde GI daha düşüktür. Düşük GI'li gıdalar tüketildiğinde insülin salgılanma oranı daha düşük olma eğilimindedir. Tüm karbonhidratların (saflaştırılmış formlarında) insülin tepkisi eşdeğer değildir. Örneğin fruktoz, glukoz kadar belirgin bir insülin tepkisi yaratma eğiliminde değildir. Sükrozla kronik olarak aşırı beslenmenin, kemirgenlerde iç organlarda yağ dokusu birikimini arttırdığı ve bunun da insülin direnci açısından uzun vadeli etkileri

olabileceği rapor edilmiştir.⁵⁵ Yüksek karbonhidratlı diyetlerin insülin direnci sendromunun klinik belirtilerini şiddetlendirebileceğine dair endişeler olsa da bu muhtemelen karbonhidratın türüne ve olumlu etkisi olan diyet lifi alımına bağlıdır.

Diyet lifinin insülin sekresyonu ve etkisi üzerinde dolaylı etkileri vardır. Bağırsak motilitesi ve geçiş süresi, gastrointestinal hormon salgılanması, örneğin GIP, GLP-1 ve hepatik glukoneogenezi baskılayan kısa zincirli yağ asitlerini veren kolonik fermantasyon üzerindeki etkilerin tümü rapor edilmiştir.⁵⁶ Protein alımı insülin salgılanmasını uyarak anabolizmayı destekler; muhtemelen tokluk üzerindeki etkisine bu şekilde aracılık eder. Aynı zamanda pankreasın α hücrelerinden glukagon salgılanmasını uyarır ve glukoneogenezi destekler.

Orta derecede alkol tüketiminin, insülindeki postprandiyal artışı arttırdığı ve düşük karbonhidratlı bir öğünün ardından glukozdaki postprandiyal artışı azalttığı rapor edilmiştir.⁵⁷ Potansiyel öneme sahip mikro besinler arasında çinko, krom ve muhtemelen demir bulunur. Çinkonun insülin biyosentezi ve salgılanmasında önemli olduğu ve pankreasta yoğunlaştığı görülmektedir. Krom eksikliği, uzun süreli parenteral beslenme alan hastalarda glukoz intoleransı ve insülin direnci ile ilişkilendirilmiştir.⁵⁸ Demir birikimi, bozulmuş insülin duyarlılığı, tip 2 diyabet ve metabolik sendromun özellikleriyle ilişkilidir.⁵⁹

Diyabet Önleme Programı ve Finlandiya Önleme Çalışması gibi büyük ölçekli randomize kontrollü klinik çalışmalar, günlük en az 20-30 dakikalık egzersizi içeren yoğun yaşam tarzı değişikliği ile bozulmuş glukoz toleransının tip 2 diyabete ilerlemesinde % 58'lik bir azalma olduğunu göstermektedir.^{60,61} Akut egzersiz GLUT-4'ün sarkolemmal membrana translokasyonunu artırırken, kronik egzersiz eğitimi GLUT-4 mRNA ekspresyonunu artırır. Artan insülin aracılı glikoz taşınmasının, IRS proteinleri ve PIP3-kinaz seviyesinde artan sinyal iletimi ile ilişkili olduğu görülmektedir.⁶²

İnsülin direnci tipik olarak ciddi hastalıkların katabolik stresinde görülür ve morbidite ve mortaliteye yol açar. Mekanizmalar, hipotalamo-hipofiz adrenal aksının aktivasyonunu içerir ve bu da karşı düzenleyici hormonların belirgin şekilde yükselmesine ve ayrıca inflamatuvar sitokinlerin etkilerine yol açar. İkincisi iskelet kası, karaciğer ve yağ dokusunda insülin reseptör sinyalini bozar.

Normal gebelik, üçüncü trimesterde en yüksek düzeyde olan insülin direnci ile karakterizedir. Bu, glikoz ve lipitleri gelişen fetüse yönlendiren adaptif bir yanıt gibi görünmektedir insüline karşı düzenleyici hormonlar olarak görev yapan insan plasental laktojeni, progesteron, östradiol ve kortizolün birleşik etkileri nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Normalde gebelikte görülen insülin direnci, gestasyonel diyabet ve gestasyonel hipertansiyon ile ilişkilidir.⁶³

Yağ dokusu, TNF- α , interlökinler ve PAI-1 gibi proinflamatuvar aktiviteye sahip olanlar da dahil olmak üzere insülin direnciyle ilişkili bir dizi sitokin üretir. Adiposit sitokin üretiminde bölgesel farklılıklar vardır. Obezitede görülen insülin direncinin öncelikle kas ve karaciğeri kapsadığına ve adiposit kaynaklı serbest yağ asitlerinin artmasının bu dokularda trigliserit birikimini teşvik ettiğine inanılmaktadır.⁶⁴ Serbest yağ asidi akışı visseral yağ dokusundan daha fazladır ve genetik aracılı adiposit insülin direnci olan bireylerde daha olasıdır.⁶⁵ Artan yağlanmanın etkilerinde bireysel farklılıklar olsa da, bu yatkınlığa sahip kişilerde kilo alımı kötüleşir ve kilo kaybı insülin direncini artırır.⁶⁶

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Tip 2 Diyabetes Mellitus Hastalarında Serum C-peptid Düzeyi ile Mikrovasküler ve Makrovasküler Komplikasyonların Karşılaştırılması' konulu çalışmamız Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 13 Ekim 2023 tarihli 137 numaralı toplantıda alınan 24 numaralı karara istinaden yapılmıştır.

3.1.Hasta Seçimi

Çalışmamıza Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Dahiliye Endokrinoloji ve Metabolizma Polikliniği'ne 18.10.2023-15.12.2023 tarihleri arasında başvurmuş olan 18 yaş üstü, gebe olmayan 60 hasta prospektif olarak incelendi. Hastalardan aydınlatılmış onam formu ile yazılı olarak onam alındıktan sonra çalışmamız için serum c-peptid, HbA1C, glukoz, total kolesterol, düşük yoğunluklu kolesterol (LDL), yüksek yoğunluklu kolesterol (HDL), trigliserid, tam kan sayımı, kan üre azotu (BUN), kreatinin, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (e-GFR), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), sodyum, potasyum, total protein, albümin ve spot idrarda protein/kreatinin oranına bakıldı. Hastalar nöropati, aterosklerotik kalp hastalığı (ASKH) ve retinopati varlığı açısından değerlendirildi. Aterosklerotik kalp hastalığı olan hastalara ekokardiyografi (EKO) yapıldı. Nöropati semptomları olan hastalara elektromiyografi (EMG) istendi. Hastaların başvuru anında kan basıncı ölçümü yapıldı.

Serum c-peptid düzeyi 1,8 ng/ml altında olanlar düşük c-peptid düzeyi olarak kabul edildi. C-peptid düzeyi 1,8 ng/ml üzerinde olan hastalar ise normal/yüksek c-peptid düzeyi olarak kabul edildi. Ayrıca hastalar beyaz küre sayısı, serum trigliserid ve ALT düzeylerinin ortalama değerlerinin incelenmesi açısından c-peptid düzeyi <0,6 ng/ml; 0,6-1,8 ng/ml ve >1,8 ng/ml olarak da sınıflandırıldı.

3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- T2 DM hastası olmak
- 18 yaş üzeri olmak
- Gebe olmamak
- Erişkin latent otoimmün diyabet (LADA) olmamak

3.2. Laboratuvar Değerleri

Hastalar endokrinolojik olarak fizik muayene ile değerlendirildikten ve kan ve idrar tetkikleri istendikten sonra hastanemiz biyokimya laboratuvarının referans değerleri baz alınarak değerlendirildi. Referans aralıkları aşağıda belirtilmiştir:

- C-peptid (0,9-4,3 ng/ml)
- Glukoz (70-100 mg/dl)
- Total kolesterol (üst limit 200 mg/dl)
- LDL kolesterol (üst limit 130 mg/dl)
- HDL kolesterol (kadınlarda alt limit 50 mg/dl, erkeklerde alt limit 40 mg/dl)
- Trigliserid (üst limit 150 mg/dl)
- Beyaz küre sayısı (WBC; 4,8-10,8 $10^3/\mu\text{L}$)
- Nötrofil sayısı (NE; 1,8-7,7 $10^3/\mu\text{L}$)
- Lenfosit sayısı (LY; 1,0-4,8 $10^3/\mu\text{L}$)
- Hemoglobin sayısı (Hb; 14-18 g/dl)
- Trombosit sayısı (PLT; 130-400 $10^3/\mu\text{L}$)
- BUN (8-20 mg/dl)
- Kreatinin (0,7-1,2 mg/dl)
- AST (0-40 U/L)
- ALT (10-40 U/L)
- Sodyum (136-144 mmol/L)
- Potasyum (3,6-5,1 mmol/L)
- Total protein (61-79 g/L)
- Albümin (35-48 g/L)

3.3. İstatistiksel Analiz

Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümler ise ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Sayısal ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Shapiro Wilk testi ile test edildi. Gruplar arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda Bağımsız gruplarda T testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza T2 DM olan 60 hasta dahil edildi. Hastalar serum c-peptid normal/yüksek ve c-peptid düşük olarak iki gruba ayrıldı. C-peptid düzeyi düşük olan hastaların yaş ortalaması (ss) $62,1 \pm 9,9$ yıl, c-peptid düzeyi normal/yüksek olan hastaların yaş ortalaması (ss) $60,1 \pm 10,5$ yıl idi. C-peptid düzeyi düşük olan hastalardan 12 (%40) hasta erkek, 18 (%60) hasta kadın iken; c-peptid düzeyi normal/yüksek olan hastalardan 15 (%50) hasta erkek, 15 (%50) hasta kadın idi (Tablo 4).

Serum c-peptid düzeyi düşük olan hasta grubunda ortalama serum glukoz düzeyi $184,9 \pm 70,9$ (ss) mg/dl; c-peptid düzeyi normal/yüksek olan hastalarda ortalama glukoz düzeyi $168,1 \pm 67,7$ (ss) mg/dl idi. O rtalama glukoz düzeyi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,353$). Ortalama HbA1C düzeyi c-peptid düzeyi düşük olan grupta $8,6 \pm 1,3$ (ss) iken, c-peptid düzeyi normal/yüksek olan grupta $8,1 \pm 1,8$ (ss) olarak saptandı. İki grup arasında HbA1C düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,239$; Tablo 4).

Tablo 4. Cinsiyet, yaş, HbA1C ve glukoz düzeyi arasındaki farklılıklar

	C-peptit		p
	Düşük (n=30)	Normal/Yüksek (n=30)	
Cinsiyet, n(%) Erkek Kadın	12(40.0) 18(60.0)	15(50.0) 15(50.0)	0,604
Yaş(yıl)	$62,1 \pm 9,9$	$60,1 \pm 10,5$	0,443
HbA1C	$8,6 \pm 1,3$	$8,1 \pm 1,8$	0,239
Glukoz(mg/dl)	$184,9 \pm 70,9$	$168,1 \pm 67,7$	0,353
Sistolik kan basıncı	$132 \pm 14,7$	$127 \pm 13,2$	0,171
Diastolik kan basıncı	$84,3 \pm 13,0$	$82,7 \pm 12,0$	0,609
Aksi belirtilmedikçe veriler ortalama±standart sapma ile özetlendi.			

C-peptid düzeyi düşük olan grupta sırasıyla ortalama serum total kolesterol düzeyi (medyan min-maks) 190,5 (106-299), LDL kolesterol düzeyi 108,5 (60,6-170,2) ve HDL kolesterol düzeyi 52 (28-82) iken; c-peptid düzeyi normal/yüksek olan grupta ortalama serum total kolesterol düzeyi 191,5 (104-360), LDL kolesterol düzeyi 113,3 (34,8-172) ve HDL kolesterol düzeyi 49 (31-81) idi. C-peptid düzeyi düşük olan grupta serum trigliserid düzeyi (ss) $151,8 \pm 56,8$ iken c-peptid düzeyi normal/yüksek olan grupta serum trigliserid düzeyi (ss) $210,5 \pm 96,1$ olarak saptandı. Serum trigliserid düzeyi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p < 0,05$). İki grup arasında total kolesterol, LDL kolesterol ve HDL kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (sırasıyla $p = 0,790$, $p = 0,900$, $p = 0,559$; Tablo 5).

Tablo 5. Total kolesterol, Trigliserid ,LDL kolesterol ve HDL kolesterol arasındaki farklılıklar

	C-peptit		p
	Düşük (n=30)	Normal/Yüksek (n=30)	
Total Kolesterol	190,5 (106-299)	191,5(104-360)	0,790
Trigliserid(mg/dl)	$151,8 \pm 56,8$	$210,5 \pm 96,1$	0,006
LDL Kolesterol	108,5 (60,6-170,2)	113,3(34,8-172)	0,900
HDL Kolesterol	52 (28-82)	49(31-81)	0,559
Veriler ortalama $\pm$ standart sapma ve medyan(min-maks) ile özetlendi.			

C-peptid düzeyi düşük olan grupta ortalama beyaz küre sayısı (ss) $7103,3 \pm 1669,5$, ALT düzeyi $20,5 \pm 8,9$ (ss), iken; c-peptid düzeyi normal/yüksek olan grupta beyaz küre sayısı (ss) $8251,7 \pm 2582,9$, ortalama ALT düzeyi $27,6 \pm 13,5$ (ss) olarak sonuçlandı. İki grup arasında beyaz küre sayısı ve ALT düzeyi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmekle beraber diğer parametreler arasında anlamlı fark izlenmemiştir (beyaz küre sayısı ve ALT düzeyi için $p < 0,05$; (Tablo 6).

Tablo 6. Tam kan sayımı, renal ve hepatik fonksiyonlar arasındaki farklılıklar

	C-peptit		p
	Düşük (n=30)	Normal/Yüksek (n=30)	
Beyaz Küre sayısı	7103,3±1669,5	8251,7±2582,9	0,045
Nötrofil sayısı	4256,7±1689,2	5206,7±2098,9	0,058
Lenfosit sayısı	1986,7±611,2	2290±866,8	0,123
Hemoglobin	13,2±2,1	13,1±1,7	0,888
Trombosit sayısı	263733,3±79844,2	268433,3±80211,7	0,821
BUN	17,9±10,2	15±6,2	0,193
Kreatinin	0,7±0,4	0,8±0,4	0,877
e-GFR	90,7±23,8	93±20,8	0,693
AST	21,1±10,1	24,6±10,3	0,181
ALT	20,5±8,9	27,6±13,5	0,019
Veriler ortalama±standart sapma ile özetlendi.			

C-peptid düzeyi düşük olan grupta ortalama serum sodyum 138,9±2,7 (ss), potasyum 4,6±0,6 (ss), sistolik kan basıncı 132±14,7 (ss), diastolik kan basıncı 84,3±13,0 (ss), total protein 72,0 (medyan min-maks 60,4-85,7) ve albümin 41,9 (medyan min-maks 37,0-50,2) iken; c-peptid düzeyi normal/yüksek olan grupta ise ortalama sodyum 138,6±3,7 (ss), potasyum düzeyi 4,5±0,5 (ss), total protein 74,4 (medyan min-maks 62,4-81,8) ve albümin düzeyi 43,5 (medyan min-maks 30,2-51,8) idi (Tablo 7). İncelenen parametreler arasında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (sırasıyla p=0,721; p=0,563; p=0,171; p=0,609; p=0,520; p=0,110).

Tablo 7. Elektrolit düzeyleri, kan basıncı ve albümin arasındaki farklılıklar

	C-peptit		p
	Düşük (n=30)	Normal/Yüksek (n=30)	
Sodyum	138,9±2,7	138,6±3,7	0,721
Potasyum	4,6±0,6	4,5±0,5	0,563
Total protein	72,0 (60,4-85,7)	74,4 (62,4-81,8)	0,520
Albümin	41,9 (37,0-50,2)	43,5 (30,2-51,8)	0,110
Veriler ortalama±standart sapma ile özetlendi.			

Tablo 8’de hastalar ASKH olup olmaması -varsa EKO’da bulgu varlığı-proteinüri, nefropati ve retinopati varlığı açısından özetlendi. Serum c-peptid düzeyi düşük olan grupta ASKH olan 11 (%36.7) hasta varken olmayan 19 (%63.3) hasta vardı. C-peptid düzeyi normal/yüksek olan grupta ise ASKH olan 6 (%20.0) hasta varken ASKH olmayan 24 (%80.0) hasta vardı. C-peptid düzeyi düşük olan grupta EKO bulgusu olan 10 (%33.3) hasta, EKO bulgusu olmayan 20 (%66.7) hasta vardı. C-peptid düzeyi normal/yüksek olan grupta EKO bulgusu olan 6 (%20.0) hasta, EKO bulgusu olmayan 24 (%80.0) hasta vardı. ASKH ve EKO bulguları açısından iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla $p=0,252$; $p=0,381$). Nöropati ve retinopati varlığı açısından hastalar değerlendirildiğinde serum c-peptid düzeyi düşük olan grupta sırasıyla 14 (%46.7) , 8 (%26.7) hasta varken c-peptid düzeyi normal/yüksek olan grupta sırasıyla 9 (%30.0) , 4 (%13.3) hasta vardı. İncelenen bu parametreler açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,288$; $p=0,333$).

Tablo 8. ASKH, nöropati ve retinopati gelişimi açısından farklılıklar

	C-peptit		p
	Düşük (n=30)	Normal/Yüksek (n=30)	
ASKH olan	11 (%36.7)	6 (%20.0)	0,252
ASKH olmayan	19 (%63.3)	24 (%80.0)	
EKO bulgusu olan	10 (%33.3)	6 (%20.0)	0,381
EKO bulgusu olmayan	20 (%66.7)	24 (%80.0)	
Nöropati olan	14 (%46.7)	9 (%30.0)	0,288
Nöropati olmayan	16 (%53.3)	21 (%70.0)	
Retinopati olan	8 (%26.7)	4 (%13.3)	0,333
Retinopati olmayan	22 (%73.3)	26 (%86.7)	
Aksi belirtilmedikçe veriler ortalama±standart sapma veya medyan(min-max) ile özetlendi.			

Tablo 9’da ise hastalar proteinüri derecesine göre değerlendirildi. Serum c-peptid düzeyi düşük olan grupta 4 (%26.7) hastada, serum c-peptid düzeyi normal/yüksek olan grupta 11 (%73.3) hastada proteinüri saptanmadı. Mikroalbuminüri olan hastalar her iki grupta da 15 hasta (%50.0) olarak saptandı. C-peptid düzeyi düşük olan grupta 11(%73.3) hastada aşikar proteinüri varken c-peptid düzeyi normal/yüksek olan grupta 4(%26.7) hastada aşikar proteinüri mevcuttu. Her iki grupta da nefrotik düzeyde

proteinürisi olan hastaya rastlanmadı. Her iki grup arasında proteinüri düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,074$; $p=1,000$; $p=0,740$; $p=0,000$).

Tablo 9. Proteinüri gelişimi açısından farklılıklar

	C-peptit		p
	Düşük (n=30)	Normal/Yüksek (n=30)	
Proteinüri yok	4(%26.7)	11(%73.3)	0,074
Mikroalbüminüri	15(%50.0)	15(%50.0)	1,000
Aşık proteinüri	11(%73.3)	4(%26.7)	0,740
Nefrotik düzeyde proteinüri	0(%0.0)	0(%0.0)	0,000
Aksi belirtilmedikçe veriler ortalama±standart sapma veya medyan(min-max) ile özetlendi.			

5. TARTIŞMA

Diyabet, pankreasın yeterli insülin üretmemesi veya vücudun ürettiği insülini etkili bir şekilde kullanamaması durumunda ortaya çıkan kronik bir hastalıktır. İnsülin kan şekerini düzenleyen bir hormondur. Hiperglisemi, kontrolsüz diyabetin yaygın bir etkisidir ve zamanla vücudun birçok sisteminde ciddi hasara yol açar.

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre 2019 yılında diyabet 1,5 milyon ölümün doğrudan nedeni olmuştur ve diyabete bağlı ölümlerin %48'i 70 yaşından önce meydana gelmiştir. Diyabetin küresel prevalansı 20 ila 79 yaş arası yetişkinler arasında yüzde 10,5'tir.^{5,67} Tip 2 diyabet, küresel diyabet tanılarının yaklaşık yüzde 98'ini temsil etmektedir, ancak bu oran ülkeler arasında büyük farklılıklar göstermektedir.⁶⁸

C-peptidin potansiyel olarak önemli fizyolojik etkileri olan aktif bir peptid hormonu olduğu kanıtlanmıştır.⁶⁹ C-peptid, Na-K-ATPaz ve nitrik oksit sentaz aktivitesini uyarabilir.^{70,71}

Bu çalışmamızda polikliniğimize başvurmuş olan T2DM ile takipli hastalarda serum c-peptid düzeyi ile diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

Çalışmamızda serum c-peptid düzeyi düşük olan ve normal/yüksek olan grup arasında serum trigliserid, beyaz küre sayısı ve ALT arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptadık (sırasıyla $p=0,006$; $p=0,045$; $p=0,019$).

Juan Qin ve ark. yapmış olduğu meta-analizde; T2DM hastalarında düşük serum C-peptid düzeyinin, daha yüksek serebral enfarktüs ve koroner kalp hastalığı insidansı ile ilişkili olduğunu göstermiştir ayrıca bu sonuçlar düşük serum C-peptid düzeyinin kardiyovasküler ve serebrovasküler bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.⁷² Ayrıca düşük C-peptidli hasta grubunda T2DM hastalarında daha yüksek total kolesterol, trigliserid, HbA1c ve LDL kolesterol düzeyleri olduğu gösterilmiştir.

T2DM hastalarında C-peptid düzeyleri düşük olanlarda dislipidemi gelişme olasılığı daha yüksektir. Ayrıca aynı çalışmada bu hastalarda ateroskleroz riskinin normal serum C-peptid düzeyine sahip olanlara göre daha yüksek olduğunu göstermektedir.⁷²

Huang ve ark. düşük C peptid grubundaki T2DM hastalarında TC ve LDL-C düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir. Ayrıca düşük C-peptid düzeyinin; diyabetik nefropati, retinopati ve koroner kalp hastalığı gibi çeşitli komplikasyonların insidansında artışa neden olduğunu bulmuşlardır.⁷³ Bizim çalışmamızda ise c-peptid düzeyi normal/yüksek olan hastalarda c-peptid düzeyi düşük olan gruba göre ALT, beyaz küre sayısı, trigliserid düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptanmıştır.

Epidemiyolojik çalışmalar, tip 2 diyabette düşük C-peptid seviyeleri ile mikrovasküler veya makrovasküler komplikasyonlar ve kardiyovasküler risk faktörleri arasında kesitsel ilişkiler bulmuştur⁷⁴⁻⁷⁵ ve C-peptid takviyesi ile yapılan deneylerin çoğu, vasküler lezyonları ve insülin direncini arttırmıştır.^{77,78} Tip 2 diyabette genellikle insülin direncinin bir sonucu olarak C-peptid seviyelerinde yükselmeler görülür. C-peptid desteğinin etkileri normal veya yüksek C-peptid düzeyine sahip hastalarda gösterilememektedir; bu koşullar altında, C-peptid düzeylerinde ilave bir artıştan hiçbir ilave biyolojik aktivite elde edilemeyecek şekilde reseptör doygunluğu ve down regülasyonunun meydana gelmesi muhtemeldir.⁷⁹⁻⁸⁰ Ayrıca tip 1 ve tip 2 diyabet arasında mikrovasküler komplikasyonların seyri ve lezyon tipleri açısından da farklılıklar bulunmaktadır.⁷⁹⁻⁸²

Bizim çalışmamızda serum trigliserid düzeyleri c-peptid düzeyi düşük olan grupta anlamlı olarak düşük idi ($p=0,006$). İki grup arasında aterosklerotik kalp hastalığı varlığı karşılaştırıldığında c-peptid düzeyi düşük olan grupta daha fazla aterosklerotik kalp hastalığı olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı izlendi (c-peptid düşük olan grupta 11 hasta [% 36,7] ; c-peptid yüksek/normal olan grupta 6 hasta [% 20,0] ; $p=0,252$). Yine ASKH olan ve olmayan olarak hastalar gruplandırıldığında trigliserid düzeyi ile ASKH gelişimi açısından anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0,61$). Bu sonuç da trigliserid düzeyinin ASKH gelişip gelişmemesinden bağımsız olarak c-peptid düzeyi düşük olan grupta daha düşük seviyede olduğunu göstermiştir.

S Bo ve ark.'nın yaptığı çalışmada C-peptit seviyeleri ile diyabetin süresi arasında güçlü bir ters ilişki bulunmuş olmakla beraber bu durum tip 2 diyabette beta hücresi fonksiyonunun zaman içinde ilerleyici şekilde kötüleştiğini doğrulamıştır.⁸³ C-peptid değerleri ile mikrovasküler komplikasyon riski arasındaki olası negatif ilişki, beta

hücresi yetmezliği olan tip 2 diyabetik hastalarda düşük açlık C-peptid değerlerinin, mikrovasküler komplikasyon gelişme riskinin göstergesi olduğunu düşündürmektedir. Düşük C-peptidinin yalnızca beta hücresi fonksiyonunun bir belirteci olduğu ve düşük seviyelerin b hücresi yetmezliğini gösterdiği ileri sürülebilir. Yine aynı çalışmada; C-peptid düzeyleri yüksek olan hastalarda hipertansiyon, düşük HDL kolesterol, hipertrigliseridemi ve obezite gibi insülin direncinin ve muhtemelen C-peptid direncinin sonucu olabilecek risk faktörlerinin bir kombinasyonu görülmüştür. Bu nedenle, anlamlı derecede daha düşük diyabet sürelerine rağmen, kardiyovasküler komplikasyon insidansı C-peptid grupları arasında farklılık göstermemiştir.⁸³ Bizim çalışmamızda da HDL kolesterol düzeyi ve kan basıncı düzeyi açısından anlamlı farklılık izlenmemesi ilgili çalışma ile paralellik göstermekle beraber C-peptid düzeyi yüksek olan grupta trigliserid düzeyi anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

C-peptid düzeyleri ile arterioskleroz arasındaki ilişkiye ilişkin literatür oldukça tartışmalıdır. Bazı çalışmalar C-peptidin düz kas hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu ve endotel hücrelerinde antiinflamatuvar aktiviteyi inhibe ederek damarlar üzerindeki faydalı etkilerini ortaya koymuştur.^{78,84,85} Diğer çalışmalar, diyabetik hastaların arteriosklerotik lezyonlarında C-peptid birikimini, monositlere ve CD4C lenfositlere karşı kemotaktik aktiviteyi ve vasküler düz kas hücresi proliferasyonunu indüklediğini ortaya çıkarmıştır.⁷⁹ C-peptidin normal olarak insülinin damarlar üzerindeki etkilerine karşı bir karşı-düzenleyici peptid olarak görev yaptığı öne sürülmüştür; ekzojen insülin tek başına uygulandığında insülin/C-peptid ilişkisi bozulur.⁶⁹ Tip 2 diyabette; artan C-peptit seviyeleri, C-peptit reseptörlerinin potansiyel down regülasyonu ve insülin ile C-peptit arasındaki etkileşimin daha az net olmasıyla ilişkili birden fazla kardiyovasküler risk faktörünün bir arada bulunması nedeniyle durum daha karmaşıktır.

Beta hücresi fonksiyonunun korunması, hastalığın doğal seyrini geciktirmek amacıyla tip 2 diyabetin tedavisinin amaçlarından biridir.⁸⁵ İnsülin tedavisine mümkün olduğu kadar erken başlamak, beta hücrelerini aşırı uyaran ilaçlardan kaçınmak (örn.sülfonilüreler) ve seçici olarak insülin sekresyonunu artıran yeni ilaçların kullanılması, beta hücresi fonksiyonunu kurtarmak için savunulmuştur. Bununla birlikte, tekli komplikasyonlar yerine kesin son noktaları (ölüm gibi) ele aldığımızda, artan C-peptid düzeylerinden hiçbir fayda görülmedi.

Her ne kadar literatürde c-peptid düzeyi düşük olan hastalarda ateroskleroz, serebrovasküler hastalık, lipid düzeylerinde artış ve proteinüri gibi T2DM'nin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları ile ilişkisi belirtilse de birçok T2DM hastasındaki insülin direncinin c-peptid düzeyinden bağımsız olarak bu komplikasyonların sıklığını arttırabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

6. SONUÇLAR

1. Hastaların yaş ortalaması 61,1 yıldır. Çalışmaya dahil edilen 60 hastanın 27'si (% 45) erkek, 33'ü (% 55) kadındır.

2. Serum c-peptid düzeyi düşük ve normal/yüksek olan iki grup arasında yapılan karşılaştırmalı analize göre serum ALT düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi ($p=0,006$).

3. Serum c-peptid düzeyi düşük ve normal/yüksek olan iki grup arasında yapılan karşılaştırmalı analize göre Trigliserid düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi ($p=0,045$).

4. Serum c-peptid düzeyi düşük ve normal/yüksek olan iki grup arasında yapılan karşılaştırmalı analize göre Beyaz Küre Sayısında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi ($p=0,019$).

5. Serum c-peptid düzeyi düşük ve normal/yüksek olan iki grup arasında yapılan karşılaştırmalı analize göre glukoz, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, Nötrofil sayısı, Lenfosit sayısı, Hemogloblin düzeyi, Trombosit sayısı, BUN, Kreatinin, AST, Sodyum , Potasyum, Total protein, Albümin, kardiyovasküler komplikasyonlar, proteinüri, nöropati ve retinopati açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Serum c-peptid düzeyi ile T2DM komplikasyonları arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Bu çalışma daha fazla sayıda hasta popülasyonu ile daha uzun süreli olarak yapılırsa hem T2DM komplikasyonlarının gelişimini izleme imkanı olacak hem de C-peptid düzeyi ile komplikasyonların gelişmesi arasındaki ilişki daha rasyonel olarak ifade edilebilecektir. C-peptid düzeyi ile ilgili çalışmalar sınırlı sayıda olmakla beraber bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

- 1-Sapra A, Bhandari P. *Diabetes*. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2024 Erişim: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551501/>
- 2- ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 2. *Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes*, Diabetes Care, 2023; 46:19.
- 3-American Diabetes Association. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*, Diabetes Care, 2011; 62:9.
- 4-Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği Diyabet Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2022
- 5-IDF Diabetes Atlas 2021, 10th edition
- 6-Guariguata L, Whiting D, Weil C, Unwin N. *The International Diabetes Federation diabetes atlas methodology for estimating global and national prevalence of diabetes in adults*, Diabetes Res Clin Pract, 2011; 94(3):322–32.
- 7- Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. *IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045*. Diab Res Clin Pract, 2021.
- 8-Satman I, TURDEP-I StudyGroup, DiabetesCare, 2002; 25(9):1551-56.
- 9-Satman I, TURDEP-II StudyGroup, EurJ Epidemiol, 2013; 28(2):169-80.
- 10-Hirsch IB. *Pathogenesis of type-1 diabetes mellitus*, UpToDate (Electronic Journal), 2024. Erişim: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-type-1-diabetes-mellitus>
- 11-McCulloch DK, Palmer JP. *The appropriate use of B-cell function testing in the preclinical period of type 1 diabetes*, Diabet Med, 1991; 8:800.
- 12- Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, Völund A, Ehses JA, Seifert B, et al. *Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus*. N Engl J Med, 2007; 356(15):1517-26.
- 13- Redondo MJ, Rewers M, Yu L, Garg S, Pilcher CC, Elliott RB, et al. *Genetic determination of islet cell autoimmunity in monozygotic twin, dizygotic twin, and non-twin siblings of patients with type 1 diabetes: prospective twin study*, BMJ, 1999; 318(7185):698-702.

- 14- **Kaprio J, Tuomilehto J, Koskenvuo M, Romanov K, Reunanen A, Eriksson J et al.** *Concordance for type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a population-based cohort of twins in Finland*, *Diabetologia*, **1992**; 35(11):1060-7.

- 15- **Atkinson MA, Maclaren NK.** *The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus*, *N Engl J Med*, **1994**; 331:1428.

- 16- **Baekkeskov S, Aanstoot HJ, Christgau S, Reetz A, Solimena M, Cascalho M, et al.** *Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase*, *Nature*. **1990**; 347(6289):151-6.

- 17- **Pietropaolo M, Hutton JC, Eisenbarth GS.** *Protein tyrosine phosphatase-like proteins: link with IDDM*, *Diabetes Care*, **1997**; 20:208.

- 18- **Hawa M, Rowe R, Lan MS, Notkins AL, Pozzilli P, Christie MR, et al.** *Value of antibodies to islet protein tyrosine phosphatase-like molecule in predicting type 1 diabetes*, *Diabetes*, **1997**; 46(8):1270-5.

- 19- **Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, Moua O, Sarkar SA, Gottlieb P, et al.** *The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes*, *Proc Natl Acad Sci*, **2007**; 104(43):17040-5.

- 20- **Ziegler AG, Hillebrand B, Rabl W, Mayrhofer M, Hummel M, Mollenhauer U, et al.** *On the appearance of islet associated autoimmunity in offspring of diabetic mothers: a prospective study from birth*, *Diabetologia*, **1993**; 36(5):402-8.

- 21- **Achenbach P, Koczwara K, Knopff A, Naserke H, Ziegler AG, Bonifacio E.** *Mature high-affinity immune responses to (pro)insulin anticipate the autoimmune cascade that leads to type 1 diabetes*, *J Clin Invest*, **2004**; 114(4):589-97.

- 22- **Mziaut H, Trajkovski M, Kersting S, Ehninger A, Altkrüger A, Lemaitre RP et al.** *Synergy of glucose and growth hormone signalling in islet cells through ICA512 and STAT5*, *Nat Cell Biol*, **2006**; 8(5):435-45.

- 23- **Ellis TM, Schatz DA, Ottendorfer EW, Lan MS, Wasserfall C, Salisbury PJ, et al.** *The relationship between humoral and cellular immunity to IA-2 in IDDM*, *Diabetes*, **1998**; 47(4):566-9.

- 24- **Verge CF, Gianani R, Kawasaki E, Yu L, Pietropaolo M, Jackson RA, et al.** *Prediction of type 1 diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies*, *Diabetes*, **1996**; 45(7):926-33.

- 25- **Hoffenberg EJ, Emery LM, Barriga KJ, Bao F, Taylor J, Eisenbarth GS, et al.** *Clinical features of children with screening-identified evidence of celiac disease*, *Pediatrics*, **2004**; 113(5):1254-9.

- 26-**Jaeger C, Hatziagelaki E, Petzoldt R, Bretzel RG.** *Comparative analysis of organ-specific autoantibodies and celiac disease--associated antibodies in type 1 diabetic patients, their first-degree relatives, and healthy control subjects*, Diabetes Care, **2001**; 24:27.
- 27- **Smyth DJ, Plagnol V, Walker NM, Cooper JD, Downes K, Yang JH, et al.** *Shared and distinct genetic variants in type 1 diabetes and celiac disease*, N Engl J Med, **2008**; 359(26):2767-77.
- 28-**Robertson RP.** *Antagonist: diabetes and insulin resistance--philosophy, science, and the multiplier hypothesis*, J Lab Clin Med, **1995**; 125:560.
- 29- **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 beta-cell function*, Diabetes Care, **2004**; 27(11):2597-602.
- 30-**DeFronzo RA, Ferrannini E.** *Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease*, Diabetes Care, **1991**; 14:173.
- 31- **Brunzell JD, Robertson RP, Lerner RL, Hazzard WR, Ensink JW, Bierman EL, et al.** *Relationships between fasting plasma glucose levels and insulin secretion during intravenous glucose tolerance tests*, J Clin Endocrinol Metab, **1976**; 42(2):222-9.
- 32-**Robertson RP, Porte D Jr.** *The glucose receptor. A defective mechanism in diabetes mellitus distinct from the beta adrenergic receptor*, J Clin Invest, **1973**; 52:870.
- 33- **Robertson RP, Bogachus LD, Oseid E, Parazzoli S, Patti ME, Rickels MR, et al.** *Assessment of β -cell mass and α - and β -cell survival and function by arginine stimulation in human autologous islet recipients*, Diabetes, **2015**; 64(2):565-72.
- 34-**Beck-Nielsen H, Groop LC.** *Metabolic and genetic characterization of prediabetic states. Sequence of events leading to non-insulin-dependent diabetes mellitus*, J Clin Invest, **1994**; 94:1714.
- 35-**Kahn CR.** *Banting Lecture. Insulin action, diabetogenes, and the cause of type II diabetes*, Diabetes, **1994**; 43:1066.
- 36-**Westermarck P, Johnson KH, O'Brien TD, Betsholtz C.** *Islet amyloid polypeptide--a novel controversy in diabetes research*, Diabetologia, **1992**; 35:297.
- 37-**Mäkimattila S, Fineman MS, Yki-Järvinen H.** *Deficiency of total and nonglycosylated amylin in plasma characterizes subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes*, J Clin Endocrinol Metab, **2000**; 85:2822.

- 38-Hull RL, Westermark GT, Westermark P, Kahn SE. *Islet amyloid: a critical entity in the pathogenesis of type 2 diabetes*, J Clin Endocrinol Metab, **2004**; 89:3629.
- 39- Wilding JP, Khandan-Nia N, Bennet WM, Gilbey SG, Beacham J, Ghatei MA, et al. *Lack of acute effect of amylin (islet associated polypeptide) on insulin sensitivity during hyperinsulinaemic euglycaemic clamp in humans*, Diabetologia, **1994**; 37(2):166-9.
- 40-Klein BE, Klein R, Moss SE, Cruickshanks KJ. *Parental history of diabetes in a population-based study*, Diabetes Care, **1996**; 19:827.
- 41-Barnett AH, Eff C, Leslie RD, Pyke DA. *Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs*, Diabetologia, **1981**; 20:87.
- 42- HE Rifkin, DE Porte Jr. *Ellenberg and Rifkin's Diabetes Mellitus*, Elsevier, **1990**; 363.
- 43-Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. *Inflammation and insulin resistance*, J Clin Invest, **2006**; 116:1793.
- 44- Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A, Galgani JE, Stadler K, Mynatt RL, et al. *The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance*, Nat Med, **2011**;17(2):179-88.
- 45- Kanaya AM, Wassel Fyr C, Vittinghoff E, Harris TB, Park SW, Goodpaster BH, et al. *Adipocytokines and incident diabetes mellitus in older adults: the independent effect of plasminogen activator inhibitor 1*, Arch Intern Med, **2006**; 166(3):350-6.
- 46-Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. *Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance*, Science, **1993**; 259:87.
- 47- Zinman B, Hanley AJ, Harris SB, Kwan J, Fantus IG. *Circulating tumor necrosis factor-alpha concentrations in a native Canadian population with high rates of type 2 diabetes mellitus*, J Clin Endocrinol Metab, **1999**; 84(1):272-8.
- 48-Jaganathan R, Ravindran R, Dhanasekaran S. *Emerging Role of Adipocytokines in Type 2 Diabetes as Mediators of Insulin Resistance and Cardiovascular Disease*, Can J Diabetes, **2018**; 42:446.
- 49- Haffner S, Temprosa M, Crandall J, Fowler S, Goldberg R, Horton E, et al. *Diabetes Prevention Program Research Group. Intensive lifestyle intervention or metformin on inflammation and coagulation in participants with impaired glucose tolerance*, Diabetes, **2005**; 54(5):1566-72.

50- **Muhlestein JB, May HT, Jensen JR, Horne BD, Lanman RB, Lavasani F, et al.** *The reduction of inflammatory biomarkers by statin, fibrate, and combination therapy among diabetic patients with mixed dyslipidemia: the DIACOR (Diabetes and Combined Lipid Therapy Regimen) study*, J Am Coll Cardiol, **2006**; 48(2):396-401.

51- **Solomon DH, Massarotti E, Garg R, Liu J, Canning C, Schneeweiss S.** *Association between disease-modifying antirheumatic drugs and diabetes risk in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis*, JAMA, **2011**; 305(24):2525-31.

52- **Tsalamandris S, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Papamikroulis GA, Vogiatzi G, Papaioannou S et al.** *The Role of Inflammation in Diabetes: Current Concepts and Future Perspectives*, Eur Cardiol, **2019**; 14(1):50-59.

53- **Robertson RP, Udler MS.** *Pathogenesis of type-2 diabetes mellitus*, UpToDate (Electronic Journal), 2024.

Erişim: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-type-2-diabetes-mellitus>

54- **Wilcox G.** *Insulin and insulin resistance*, Clin Biochem Rev, **2005**; 26(2):19-39.

55- **Landreh M, Jörnvall H.** *Biological activity versus physiological function of proinsulin C-peptide*, Cell Mol Life Sci, **2021**; 78(3):1131-1138.

56- **Toida S, Takahashi M, Shimizu H, Sato N, Shimomura Y, Kobayashi I.** *Effect of high sucrose feeding on fat accumulation in the male Wistar rat*, Obes Res, **1996**; 4:561–8.

57- **Roberfroid M.** *Dietary fiber, inulin, and oligofructose: a review comparing their physiological effects*, Crit Rev Food Sci Nutr, **1993**; 33:103–48.

58- **Greenfield JR, Samaras K, Hayward CS, Chisholm DJ, Campbell LV.** *Beneficial postprandial effect of a small amount of alcohol on diabetes and cardiovascular risk factors: Modification by Insulin Resistance*, J Clin Endocrinol Metab, **2004**.

59- **Anderson RA.** *Chromium, glucose intolerance and diabetes*, J Am Coll Nutr, **1998**;17:548–55.

60- **Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Ricart W.** *Cross-talk between iron metabolism and diabetes*, Diabetes, **2002**; 51:2348–54.

61- **Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA et al.** *Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin*, N Engl J Med, **2002**; 346(6):393-403.

- 62- **Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P et al.** *Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance*, *N Engl J Med*, **2001**; 344(18):1343-50.
- 63- **Henriksen EJ.** *Effects of acute exercise and exercise training on insulin resistance*, *J Appl Physiol*, **2002**; 93:788–96.
- 64-**Butte NF.** *Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy:normal compared with gestational diabetes mellitus*, *Am J Clin Nutr*, **2000**; 71:1256–61.
- 65-**Perseghin G, Petersen K, Shulman GI.** *Cellular mechanism of insulin resistance: potential links with inflammation*, *Int J Obes Relat Metab Disord*, **2003**; 27 (3): 6–11.
- 66- **Jansson PA, Pellmé F, Hammarstedt A, Sandqvist M, Brekke H, Caidahl K, et al.** *A novel cellular marker of insulin resistance and early atherosclerosis in humans is related to impaired fat cell differentiation and low adiponectin*, *FASEB J*, **2003**; 17(11):1434-40.
- 67-**Reaven GM.** *Importance of identifying the overweight patient who will benefit the most by losing weight*, *Ann Intern Med*, **2003**; 138:420–3.
- 68-**Ong KL, Stafford LK, McLaughlin SA, Boyko EJ, Vollset SE, Smith AE, et al.** *Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021*, *Lancet*, **2023**; 402:203.
- 69- **Green A, Hede SM, Patterson CC, Wild SH, Imperatore G, Roglic G, et al.** *Type 1 diabetes in 2017: global estimates of incident and prevalent cases in children and adults*, *Diabetologia*, **2021**; 64(12):2741-2750.
- 70- **Mughal RS, Scragg JL, Lister P, Warburton P, Riches K, O'Regan DJ, et al.** *Cellular mechanisms by which proinsulin C-peptide prevents insulin-induced neointima formation in human saphenous vein*, *Diabetologia*, **2010**; 53(8):1761-1771.
- 71-**Nordquist L, Shimada K, Ishii T, Furuya DT, Kamikawa A, Kimura K.** *Proinsulin C-peptide prevents type-1 diabetes-induced decrease of renal Na⁺-K⁺-ATPase alpha1-subunit in rats*, *Diabetes Metab Res Rev*, **2010**; 26(3):193–199.
- 72- **Lee SK, Lee JO, Kim JH, Jung JH, You GY, Park SH, et al.** *C-peptide stimulates nitrites generation via the calcium-JAK2/STAT1 pathway in murine macrophage Raw264.7 cells*, *Life Sci*, **2010**; 86(23-24):863-8.
- 73-**Huang G.** *Analysis of relationship between serum C peptide and complications of patients with type 2 diabetes*, *Youjiang Medical Journal*, **2015**; 43(3):295–298.

- 74- **Kim BY, Jung CH, Mok JO, Kang SK, Kim CH.** Association between serum C-peptide levels and chronic microvascular complications in Korean type 2 diabetic patients, *Acta Diabetologia*, **2012**; 49:9–15.
- 75- **Sari R, Balci MK.** Relationship between C-peptide and chronic complications in type-2 diabetes mellitus, *Journal of the National Medical Association* , **2005**; 97:1113–1118.
- 76- **Bo S, Cavallo-Perin P, Gentile L, Repetti E, Pagano G.** Relationship of residual beta-cell function, metabolic control and chronic complications in type 2 diabetes mellitus, *Acta Diabetologia*, **2000**; 37:125–129.
- 77- **Walcher D, Babiak C, Poletsek P, Rosenkranz S, Bach H, Betz S, et al.** C-peptide induces vascular smooth muscle cell proliferation, *Circulation Research*, **2006**; 99:1181–1187.
- 78- **Marx N, Walcher D.** C-peptide and atherogenesis: C-peptide as a mediator of lesion development in patients with type 2 diabetes mellitus, *Experimental Diabetes Research*, **2008**; 3:85-108.
- 79- **Wahren J, Ekberg K, Johansson J, Henriksson M, Pramanik A, Johansson BL, et al.** Role of C-peptide in human physiology, *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*, **2000**; 278 :759–768.
- 80- **Hills CE, Brunskill NJ, Squires PE.** C-peptide as a therapeutic tool in diabetic nephropathy, *American Journal of Nephrology*, **2010**; 31:389–397.
- 81- **Kamiya H, Zhang W, Sima AF.** The beneficial effects of C-peptide on diabetic polyneuropathy, *Review of Diabetic Studies*, **2009**; 6:187–202.
- 82- **Hills CE , Brunskill NJ.** Cellular and physiological effects of C-peptide, *Clinical Science*, **2009**; 116:565–574.
- 83- **S Bo, L Gentile, A Castiglione, V Prandi, S Canil, E Ghigo, et al.** C-peptide and the risk for incident complications and mortality in type 2 diabetic patients: a retrospective cohort study after a 14-year follow-up, *European Journal of Endocrinology*, **2012**; 2:173–180.
- 84- **Luppi P, Cifarelli V, Tse H, Piganelli J, Trucco M.** Human C-peptide antagonises high glucose-induced endothelial dysfunction through the nuclear factor-kappaB pathway, *Diabetologia*, **2008**; 51:1534–1543.
- 85- **Kobayashi Y, Naruse K, Hamada Y, Nakashima E, Kato K, Akiyama N, et al.** Human proinsulin C-peptide prevents proliferation of rat aortic smooth muscle cells cultured in high-glucose conditions, *Diabetologia*, **2005**; 48:2396–2401.