



T.C.
YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PREDİYABETİK BİREYLERDE OKSİDATİF STRESİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Alisultan BAŞARAN

DANIŞMAN

Doç. Dr. Tekin YILDIRIM

Doç. Dr. Zeynep Tuğba OZAN

YOZGAT – 2022

T.C.
YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PREDİYABETİK BİREYLERDE OKSİDATİF STRESİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Alisultan BAŞARAN

DANIŞMAN

Doç. Dr. Tekin YILDIRIM

Doç. Dr. Zeynep Tuğba OZAN

YOZGAT – 2022

Bu araştırma Bozok Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
TTU-2022-977 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Eğitim dönemime her aşamada desteğini esirgemeyen, yanında çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, üstün bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, kıymetli hocam İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Yalçın ARAL'a

Rahmetle anarak, maalesef kısa süre önce kaybettiğimiz, benim ve arkadaşlarımdan her zaman yanımda olmuş, her konuda desteğini göstermiş, öğrencisi olduğum için büyük onur ve gurur duyduğum sayın Prof.Dr. Mediha BORAN'a

Tezimi hazırlamamda büyük yardımlarını ve desteğini aldığım Sayın Doç. Dr. Tekin YILDIRIM ve Sayın Doç. Dr. Zeynep Tuğba OZAN'a

İhtisas sürem boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, hemen her konuda manevi desteklerini aldığım Dr. Öğr. Üyesi Hafize KIZILKAYA'ya, Dr. Öğr. Üyesi Vedat GENÇER'e

Rotasyonlarım süresince deneyimlerinden yararlandığım ve yetişmemde emeği olan Kardiyoloji Bölüm Başkanı Sayın Yrd. Doç. Dr. Selçuk ÖZTÜRK'e, Enfeksiyon Hastalıkları Bölüm Başkanı Sayın Prof. Dr. Şebnem Eren GÖK'e, Göğüs Hastalıkları Bölüm Başkanı Doç. Dr. Yavuz Selim İNTEPE'ye,

Berber çalışmaktan keyif aldığım Dr. Ramazan ÖNALAN, Dr. Zehra Betül ERDEN, Dr. Sezai KARAVAR, Dr. Muhammed Alperen DURSUN, Dr. Büşra ÇETİNTULUM AYDIN, Dr. Mehmet Barış AKAY, Dr. Anılcan ŞİMŞEK başta olmak üzere tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Tezimin laboratuvar çalışması kısmında yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Ayşen CANIKLIOĞLU'na, istatistik konusunda yardımlarını esirgemeyen Muhammed Raşit BAKIR'a,

Sevgi ve sonsuz desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen anne, babam ve abime

Asistanlığın ve hayatımın her döneminde sevgi ve sabırla yanımda olan, her türlü fedakarlığı gösteren, en büyük destekçim sevgili eşim Sadet BAŞARAN'a, canım oğlum Atakan'a, biricik kızım Zeynep'e sonsuz teşekkürleri sunarım.

Sevgi ve saygılarımla.

Dr. Alisultan BAŞARAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TABLolar DİZİNİMİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİMİ	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
1. GENEL BİLGİLER	4
1.1. Prediyabet	4
1.1.1. Tanım	4
1.1.2. Prediyabet Epidemiyolojisi	5
1.1.3. Prediyabet Risk Faktörleri	5
1.2. Diabetes Mellitus (DM).....	6
1.2.1. Tanım	6
1.2.2. Epidemiyoloji	8
1.2.3. Sınıflandırma.....	8
1.2.4. Tip 2 DM Patogenezi	10
1.2.5. DM Tedavisi.....	10
1.3. Oksidatif Stres	12
1.3.1. Serbest radikaller	12
1.3.1.1. Endojen Serbest Radikal Oluşum Kaynakları.....	12
1.3.1.2. Ekzojen Serbest Radikal Oluşum Kaynaklar	13
1.3.1.3. Serbest Oksijen Radikalleri ve Reaktif Oksijen Türleri (ROS)	13
1.3.1.3.1. Süperoksit Radikalleri (O_2^-)	14
1.3.1.3.2. Hidroksil Radikalleri ($HO^\bullet$).....	15
1.3.1.3.3. Hidrojen peroksit (H_2O_2)	15
1.3.2. Serbest Radikallerin Etkileri.....	16
1.3.2.1. Membran Lipitleri Üzerine Etkileri.....	16
1.3.2.2. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri	17
1.3.2.3. Nükleik Asitler ve DNA Üzerine Etkileri	17
1.3.2.4. Karbonhidratlar Üzerine Etkileri	18
1.3.3. Antioksidan Savunma	18

1.3.3.1. Enzimatik Antioksidanlar	19
1.3.3.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)	19
1.3.3.1.2. Glutasyon Peroksidaz (GSH-PX)	19
1.3.3.1.3. Katalaz	20
1.3.3.1.4. Glutation-S-Transferaz (GST)	20
1.3.3.1.5. Myeloperoksidaz (MPO)	22
1.3.3.1.6. Mitokondrial Sitokrom Oksidaz	22
1.3.3.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar	22
1.3.3.2.1. C Vitamini (Askorbik Asit)	22
1.3.3.2.2. β -Karoten	22
1.3.3.2.3. E Vitamini (Alfa Tokoferol)	22
1.3.3.2.4. Transferin ve Laktoferrin	23
1.3.3.2.5. Seruloplazmin	23
1.3.3.2.6. Albümin (Alb)	23
1.3.4. Oksidatif stres değerlendirilmesi	23
1.3.4.1. Total Oksidan Status (TOS)	23
1.3.4.2. Total Antioksidan Status (TAS)	23
1.3.4.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSI)	24
2. GEREÇ VE YÖNTEM	25
2.1. Çalışma Protokolü	25
2.1.1. Hasta Kabul ve Dışlama Kriterleri	25
2.2. Yöntem	26
2.2.1. Antropometrik Ölçümler	26
2.2.2. Biyokimyasal Ölçümler	26
2.3. İstatistiksel Değerlendirmeler	26
2.4. Etik Onay	27
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	36
6. ÖZET	37
7. SUMMARY	38
8. KAYNAKLAR	40

TABLÖLAR DİZİNİMİ

Tablo 1. Prediyabet tanı kriterleri	4
Tablo 2. Prediyabet risk faktörleri ve risk grupları	6
Tablo 3. Diyabet tanı kriterleri	7
Tablo 4. Diyabette etyolojik sınıflaması	9
Tablo 5. Reaktif oksijen türleri	14
Tablo 6. Antioksidanların sınıflandırılması	19
Tablo 7. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik verileri	28
Tablo 8. Prediyabet ve kontrol grubunun biyokimyasal verileri.....	29
Tablo 9. TAS, TOS ve OSI düzeyleri.....	30

ŞEKİLLER DİZİNİMİ

Şekil 1. Tip 2 DM farmakolojik tedavi yaklaşımı	11
Şekil 2. Reaktif Oksijen Türlerinin (ROS) Kaynakları	12
Şekil 3. Serbest oksijen radikallerin oluşumu	14



SİMGELER VE KISALTMALAR

8-epi-PGF2 α :8-Epi-Prostaglandin F2 Alpha

ABTS :2,2–Azinobis 3-Etilbenzotiazolin-Sulfonik Asit

ADP+P :Adenindifosfat + Fosfat

AKŞ :Açlık Kan Şekeri

ALP :Alkalen Fosfataz

ALT :Alanin Aminotransferaz

APG :Açlık Plazma Glukozu

ARG :Arjinin

AST :Aspartat Aminotransferaz

ATP :Adenozin trifosfat

BAG :Bozulmuş açlık glukozu

BGT :Bozulmuş glukoz toleransı

CRP :C Reaktif Protein

Cu :Bakır

DDF :Dünya Diyabet Federasyonu

DNA :Deoksiribo Nükleik Asit

DM :Diyabetes Mellitus

DOI :Dislipidemi-Oksi-İnflamasyon

DPP4 :Dipeptidil Peptidaz-4

Fe :Demir

FMD :Arter akış aracılı dilatasyon

GDM :Gestasyonel Diyabetes Mellitus

GGT :Gama Glutamil Transferaz

GSH :Glutasyon

GSH Px :Glutasyon Peroksidaz

GST :Glutation-S-Transferaz

GR :Glutasyon Redüktaz

HDL :Yüksek Dansiteli Lipoprotein

HO₂⁻ :Perhidroksil Radikali

H₂O₂ :Hidrojen peroksit

IgG :İmmün Globülin G

IL-6	:İnterlökin-6
KB	:Kan Basıncı
LDL	:Düşük Dansiteli Lipoprotein
MA	:Mikroalbümin
MDA	:Malondialdehit
MMP	:Mitokondriyal membran potansiyeli
Mn	:Mangan
Mo	:Molibden
MPI	:Miyokardiyal performans indeksi
MPO	:Myeloperoksidaz
mtROS	:Mitokondriyal reaktif oksijen türleri
NADP	:Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
NO	:Nitrik oksit
NO₂	:Azot Dioksit
NO⁺²	:Nitronyum İyonu
NOS	:Nitrik oksit sentazın
OAD	:Oral Antidiyabetik
O₂⁻	:Süperoksit anyonu
OH	:Hidroksil radikali
ONOO⁻	:Peroksinitrit
OSI	:Oksidatif Stres İndeksi
OGTT	:Oral glukoz tolerans testi
PBMC	:Periferik kan mononükleer hücreleri
PUFA	:Poliansature Yağ Asitleri
RBC	:Kırmızı kan hücresi sayısı
RNA	:Ribonükleik asid
ROS	:Reaktif Oksijen Türleri
SDH	:Süksinat dehidrojenaz
SGLT2	:Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri
SH	:Sülfidril Grubu
SOD	:Süperoksid Dismutaz
TAK	:Total Antioksidan Kapasite

TAS	:Total Antioksidan Status
TOK	:Total Oksidan Kapasite
TOS	:Total Oksidan Status
TURDEP	:Türkiye diyabet epidemiyolojisi
VAT	:Viseral Yağ Dokusu
VKİ	:Vücut Kitle İndeksi



GİRİŞ VE AMAÇ

Prediyabet, diyabet eşiğine henüz ulaşamayan ve tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimine zemin hazırlayabilen yüksek plazma glukozu durumudur (1). İnsülin direnci ve bozulmuş beta hücre fonksiyonu prediyabetik evre ile ilişkilendirilmektedir. Hiperglisemi, kronik inflamasyon belirteçlerini düzenleyebilir ve vasküler disfonksiyona neden olan artan reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumuna katkıda bulunabilir. Tersine, artan oksidatif stres ve inflamasyon insülin direncine ve bozulmuş insülin sekresyonuna yol açabilir. Hipergliseminin uygun tedavisi ve aşırı ROS üretiminin inhibisyonu, diyabetin başlamasını geciktirmek ve özellikle de kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesi için çok önemlidir (2). Bu nedenle prediyabetten diyabete ilerleyişte yer alan mekanizmaların belirlenmesi son derece önemlidir.

Oral glukoz tolerans testi (OGTT), hastalara belirli bir oranda ağız yoluyla verilen glukozun ne kadar çabuk metabolize edildiğini saptamak için, tekrarlayan kan örneklerinin alındığı bir testtir (3). Genellikle 75 gram glukoz dozu oral yolla alınmadan önce, alındıktan bir ve iki saat sonra kan glukoz seviyeleri ölçülür (4). Aşırı diyabet, prediyabet, gestasyonel diyabet veya hipoglisemi ayırıcı tanısında OGTT kullanılmaktadır (5).

Serbest radikaller; bir veya daha fazla sayıda çiftlenmemiş atom veya moleküller olarak tanımlanır. Bu ortaklanmamış elektronlar çoğunlukla reaktiftir. Başta hidrojen peroksit (H_2O_2) olmak üzere, süperoksit anyonu (O_2^-) ve hidroksil radikallerinden (OH^-) meydana gelirler (6). Organizmada immun sistem ve yandaşları, serbest radikallerin artmasına neden olan oksidatif tahribat ve gelişen hasarın önüne geçmeye yönelik olarak devreye girmektedir. Antioksidanlar olarak da bilinen glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutaz (SOD) enzimleri başta olmak üzere bu enzimler antioksidan savunma sisteminin anlamlı bir kısmını oluştururlar (7). Genel anlamı ile “Oksidatif stres” organizmada serbest radikallere karşı detoksifikasyon görevi gören antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması olarak kabul edilir. (8). Oksidatif dengenin bozulması sonucunda oluşan aşırı serbest radikallerin meydana getirdiği zararlı etkiler sonucunda hücrelerde gelişen oksidasyon birçok hastalığın temelidir (9).

Prediyabette hiperglisemi, oksidatif strese ve sonuçta vasküler disfonksiyona yol açan proinflamatuvar faktörlerin yükselmesine yol açabilir. Oksidatif stres, kas ve yağ hücrelerinde bozulmuş glukoz alımına yol açar ve beta hücrelerinden insülin salınımını azaltır. Sistemik

oksidatif stresin azaltılmasının fare modellerinde glikoz metabolizmasını iyileştirdiği gösterilmiştir (10). Ayrıca insülin direnci ile bir oksidatif stres belirteci olan idrar 8-epi-prostaglandin F2 α (8-epi-PGF2a) konsantrasyonu arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Bozulmuş açlık glukoza olan deneklerde normal açlık glikozu olanlara göre 8-epi-PGF2a düzeyi daha yüksek bulunmuştur (11). Oksidatif ve lipid metabolizması, mitokondriyal fonksiyon, nükleer reseptör transkripsiyonel aktivitesi, antijen sunumu, kemokin sinyalizasyonu ve inflamasyonda yer alan genler kardiyovasküler hastalıkta değişmektedir (12). Bu nedenle, diyabet yani hiperglisemi gibi temel risk faktörleriyle olan ilişkilerinin daha iyi irdelenmesi gerekmektedir.

Prediyabet ve devamında diyabetin oluşum temelinde oksidatif stres önemli bir rol oynadığı görüşünden yola çıkarak; çalışmamızda prediyabetik hastalardan alınan kan örneklerinde serum TOS (Total Oksidatif Status) ve TAS (Total Antioksidatif Status) düzeylerini ölçmeyi hedefledik. Prediyabet hastalarında ve normal sağlıklı bireylerde OSI (Oksidatif Stres İndeksi) hesaplanarak prediyabet hastalarda bozulan glisemik dengenin vücuttaki oksidan ve antioksidan düzeylerinde oluşturduğu değişiklikler incelenecektir. Erken safhada hayat tarzı değişikliğinin yanı sıra diğer antioksidan tedaviler ile birlikte prediyabetiklerde mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların önüne geçmek morbidite ve mortaliteyi önlemek açısından son derece önemlidir. Literatürde farklı oksidatif stres belirteçleriyle prediyabetik hastalarda yapılmış çalışmalar mevcuttur. Fakat oksidatif stresin standardize edilmiş belirteçleri olan TAS ve TOS ile prediyabet ve sağlıklı bireyler arasında randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Aynı zamanda literatürdeki verilerde ölçüm yöntemlerinin ve seçilen hasta gruplarının farklı olmasından dolayı çelişkili veriler mevcuttur. Biz de bu çalışmamızda standardize oksidatif stres ölçüm yöntemleriyle prediyabet hastalarının oksidatif stres durumunu değerlendirerek literatüre bilimsel ışık tutmayı amaçladık.



1. GENEL BİLGİLER.

1.1. Prediyabet

Prediyabet, diyabet gelişimi için yüksek riskli bir durumdur. Yayınlar arasında farklar olsa da %70'e varan oranlarda risk bildirilmektedir. Son veriler, gelişmiş ülkelerde yetişkinlerin üçte birinden fazlasının prediyabet hastası olduğuna işaret etmektedir (13). Prediyabette erken tanı ile hem aşikar diyabete gidiş önlenebilir hem de kardiyak risk ve morbidite, mortalite azaltılabilir.

1.1.1. Tanım

Önceden 'Sınırdaki Diyabet' veya 'Latent Diyabet' diye adlandırılan izole bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve İzole bozulmuş glukoz tolerans (BGT) günümüzde 'PREDİYABET' olarak kabul edilmektedir. Standardize edilmiş laboratuvarlarda bakılan Hemogloblin A1c (HbA1c) seviyeleri %5.7-6.4 aralığında saptananlar da diyabet açısından yüksek riskli grup olup prediyabet olarak değerlendirilmektedir (14). Prediyabet tanı kriterleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Prediyabet tanı kriterleri (15)

Açlık Kan Şekeri (AKŞ)	100 - 125 mg/dL
75 gr OGTT birinci saat kan şekeri	155 - 199 mg/dl
75 gr OGTT ikinci saat kan şekeri	140 - 199 mg/dL
Hemogloblin A1c (HbA1c)	% 5.7 - 6.4

Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT): Açlık kan şekeri seviyeleri normal sınırlarda olmasına rağmen 75 g OGTT ikinci saatinde kan plazma glukoz düzeyinin 140-199 mg/dl olmasıdır. Postprandiyal yükselen kan glukoz düzeyi, insüline duyarlı periferik hücrelerde fazla olan glukozu depolayarak denge sağlanır. Buradaki metabolik sorun ise periferik dokularda artan insülin direnci sonucunda postprandiyal yükselen kan glukoz düzeyinin insüline duyarlı periferik hücrelerde fazla olan glukozu depolamasının bozulmasıdır (16).

Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG): Açlık kan şekeri seviyeleri 100-125 mg/dl aralığında ve OGTT'de 75 g glukoz alındıktan sonra ikinci saat kan plazma glukozunun <140 mg/dl düzeyinde olması BAG tanımlar. Burada özellikle karaciğerde insülin direnci asıl sorunlardan biri, sebebi ise karaciğerin açlık kan glukozu düzenlenmesinde asıl rolü oynamasıdır (17).

BGT, BAG'a göre diyabete ilerleme ihtimali daha fazla olsa da, BAG ve BGT beraber olduğunda diyabet gelişme ihtimali iki kat artar. BGT kardiyak risk yani makrovasküler ilişkili olsa da, BAG daha çok mikrovasküler komplikasyonlarla (retinopati ve nöropati) ilişkilidir (18).

1.1.2. Prediyabet Epidemiyolojisi

2017 yılında Dünya Diyabet Federasyonunun (DDF) açıkladığı atlasta 18-99 yaş aralığında tahmin edilen prediyabet hasta sayısı 374 milyondur ve 2045 yılında hasta sayısının 587 milyon olacağı öngörülmektedir (19).

Türkiye'de yapılan en geniş epidemiyolojik çalışmalardan biri olan ,2002'de yayımlanan Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Çalışması (TURDEP) verilerine göre ülkemizde prediyabet yaygınlığı %6.7 iken, tekrarlanan TURDEP 2 araştırmasında bu prevalansın %30.4'e çıktığı saptanmıştır (20-21).

Hızlı kentleşmeye bağlı sedanter yaşam tarzı, beslenme dengesizliği, beslenmede alınan yağ ve glisemik oranı yüksek besinlerin tüketim fazlalığı, hareketsizliğe bağlı gelişen obezite ile ilişkilendirilmiştir (22).

1.1.3. Prediyabet Risk Faktörleri

Diyabet ile prediyabet gelişiminde ve patogenezinde çevresel etkenler, insülin direnci, insülin salınım bozuklukları ve ailesel etkenler gibi benzer risk faktörleri rol oynamaktadır. Bu faktörlerin arasında insülin direncinin önemi fazla olsa da tek başına insülin direnci her zaman patolojik bir etken değildir. İlaç kullanımı, gebelik, yaşlılıkta olduğu üzere bazı hastalıkların bir parçası, bazen de patolojik olmayan durumlarda da prediyabet olmadan da insülin direncine rastlanabilmektedir (23).

Koruyucu hekimlikte risk faktörlerine göre tarama programları yürütülmeli, tıbbi beslenme tedavisi ve egzersiz müdahaleleri ile diyabete progresyonun engellenmesi genel sağlık politikamız olmalıdır. Prediyabeti erken tanımak, Tip 2 DM gelişimini önlemek için atılması gereken adımları sıklaştıracaktır. Prediyabet Risk Faktörleri ve risk grupları tablo 2' de verilmiştir.

Tablo 2. Prediyabet risk faktörleri ve risk grupları (15)

Cinsiyetten bağımsız 45 yaş üzeri herkes
Yaştan bağımsız olarak VKİ ≥ 25 kg/m ² olan ve aşağıdaki risk gruplarından birine mensup kişiler
1. dereceden bir veya 2. dereceden iki veya daha fazla yakınında diyabet bulunan kişiler
İri bebek doğuran (>4000 gr) veya daha önce gestasyonel diyabetes mellitus GDM tanısı almış kadınlar
Hipertansif bireyler (KB >140/90 mmHg)
Dislipidemisi olan bireyler (HDL-kolesterol <35 mg/dL veya trigliserid >150mg/dL)
Polikistik over sendromu olan kadınlar
İnsülin direnci ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları bulunan kişiler
Koroner, periferik veya serebrovasküler hastalığı bulunanlar
Düşük doğum tartılı doğan kişiler (2500 gram ve altı)
Sedanter yaşam süren veya fizik aktivitesi düşük olan kişiler
Şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişiler
Majör depresyon tanısı almış kişiler
Solid organ transplantasyonu yapılmış hastalar
Nonalkolik steatohepatit
Ürik asit yüksekliği
Uyku apne sendromu
Diyabet gelişim riski taşıyan ilaç (kortikosteroidler, beta blokerler, antipsikotikler, tiyazid, diüretikler, immunsupresifler) kullanan kişiler

1.2. Diabetes Mellitus (DM)

1.2.1. Tanım

Diyabet, insülin yokluğu veya insülin etkisindeki bozukluklar nedeniyle vücudun karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince faydalanmadığı, sürekli tıbbi bakım ihtiyacı duyulan, hiperglisemiyle seyreden kronik metabolik hastalıktır.

Diyabet hastalığında hedeflerimizden birkaçı, ani komplikasyon ihtimalini minimuma indirmek ve hayatı boyunca devam eden tedavinin maliyetini azaltmak ve kronik komplikasyonlardan korumak için hasta, hasta yakınlarının ve medikal personelin eğitimi kapsamaktadır (24). Diyabet tanı kriterleri tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Diyabet tanı kriterleri (25)

Açlık Plazma Glukozu (APG)^{1,2}	≥ 126 mg/dl
Rastlantısal Plazma Glukozu³ + diyabet semptomları	≥ 200 mg/dl
Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)'nde 2.st plazma glukozu^{4,5}	≥ 200 mg/dl
HbA1c^{6,7}	≥ %6.5

- (1) Kan glukozu ölçümünde referans yöntem olarak venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi kullanılmalıdır.
- (2) Açlık plazma glukozu için en az 8 saat açlık gereklidir.
- (3) Rastlantısal plazma glukozu, gıda alımına bağlı olmaksızın günün herhangi bir saatinde ölçülebilir.
- (4) OGTT 75 g oral glukoz alımı ile yapılmalıdır.
- (5) Plazma glukoz ölçümüne göre tam kan glukoz ölçümü %11, kapiller glukoz ölçümü %7, serum glukoz değeri %5 civarında daha düşük bulunur.
- (6) HbA1c, ancak uluslararası standardize edilmiş yöntemlerle ölçüm yapıldığında tanı testi olarak kullanılabilir.
- (7) HbA1c testi anemi, Hemoglobinopatiler, gebelik (2. ve 3. trimester) varlığında, C ve E vitamini gibi antioksidan kullanımında tanı testi olarak kullanılamaz.
- (8) Diyabet tanısında kullanılan OGTT ve HbA1c'nin tanı değeri olarak birbirine göre üstünlüğü yoktur. HbA1c değeri ile plazma glukoz değeri arasında uyumsuzluk var ise HbA1c etkileyen durumlar göz önüne alınmalıdır.
- (9) Diyabet semptomlarının bulunduğu durumlar dışında, tanının bir sonraki gün doğrulanması gerekir
- 10) Günlük pratikte OGTT yapılan bazı kişilerin açlık ve 2 saatlik glukoz değerleri normal ya da BAG/BGT aralıklarında bulunmasına karşın birinci saat glukoz değeri 200mg/dl üzerinde olduğu görülmektedir.
- Bu olguların diyabet riski yönünden izlenmesi oldukça yaygın kabul edilen bir yaklaşımdır
(Yukarıdaki kriterlerden sadece biri tanı için yeterlidir)

1.2.2. Epidemiyoloji

DM sıklığı son 20 yılda hızlı bir şekilde artmıştır. Çevresel, kültürel, kalıtsal, sosyal ve ekonomik faktörlerin değişimi özellikle tip 2 DM prevalansında artışa sebep olmuştur. Yukarıdaki faktörlerin de ilerleme hızı göz önüne alınırsa 360 milyondan fazla DM hastasının 2030 yılında olması beklenmektedir (26). DM yaygınlığı 65-74 yaş aralığında pik yapmakta, yaşla birlikte de sıklığı artmaktadır. Yaşlı nüfusun giderek artması da tip 2 diyabetli tüm olguların oranının artmasına neden olmaktadır (27). Günümüzde tüm dünyada yeni tanı diyabet vakalarında artış olmasına rağmen, sanayileşmiş ülkelerde artan obezite ve azalan fiziksel aktivite ile birlikte bu artış oranları daha yüksektir. Türkiye’de yapılmış TURDEP 2 çalışmasında yetişkinler arasında DM prevalansı 1998’de %7’den 2010’da %13.7’ye yükselmiştir. Böylece 12 yıllık süre zarfında DM insidansının %90 arttığı tespit edilmiştir (28).

1.2.3. Sınıflandırma

Genel manada Tip 1 DM genç yaşlarda, Tip 2 DM ise ilerleyen yaşlarda görülmesine rağmen 30 yaşından sonra Tip 1 DM ve adolesanlarda Tip 2 DM görülebilmektedir (1). Bundan dolayı sınıflandırma artık hasta yaşından ziyade patogeneze göre yapılmaktadır. Tablo 4’de DM sınıflandırması geniş çaplı olarak verilmiştir.

Temel olarak iki ana DM formu vardır: Tip 1 DM ve Tip 2 DM. İlk tanım olarak insüline bağlı ve insüline bağlı olmayan olarak DM 2’ye ayırıyoruz. Tip 1 DM’de mutlak insülin eksikliğine rağmen, Tip 2 diyabette insülin sekresyonunda azalma olur, aynı zamanda insülin direnci de vardır. Tip 2 diyabetli hastalarda pankreas beta hücrelerin rezervi gittikçe azalır buna bağlı olarak insülin salınımı azalır ve bu hastalarda Tip 1 gibi insüline bağımlı hale gelebilmektedir (29).

Genellikle Tip 1 diyabet daha genç yaşta ortaya çıkar ve Tip 2 diyabet yaşamın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkmasına rağmen 30 yaşından sonra da Tip 1 diyabet ve ergenlerde de Tip 2 diyabet görülebilir (30). Bu nedenle, sınıflandırma artık hastaların yaşına göre yapılmamaktadır, patogeneze göre yapılmaktadır ve tablo 4’te verilmiştir.

Tablo 4. Diyabette etyolojik sınıflaması (25)

Tip 1 Diyabetes mellitus Genellikle insülin eksikliğine yol açan otoimmün B Hücre yıkım vardır. Erişkinde latent otoimmün diyabeti de (LADA) içerir.	
A-İmmün Olguların %95 ini teşkil eder>%90 pankreatik otoantikör (+)	B-İdiyopatik Olguların %5 ini teşkil eder pankreatik kalsifikasyon görülebilir. Otoantikör (-)
Tip 2 Diyabetes mellitus	
İnsülin direnci, görece insülin yetmezliği, İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin salınım defekti,	
DİĞER SPESİFİK TİPLER	
A. Beta Hücre Fonksiyonunun Genetik Defektleri -MODY (Görülme sıklığına göre sıralanmıştır)	
HNF-1a	(MODY 3)
Glukokinaz enzim eksikliği	(MODY 2)
HNF-4a	(MODY 1)
IPF-1	(MODY 4)
HNF-1b	(MODY 5)
NeuroD1	(MODY 6)
MODY (Monogenik Diyabet-Gençlerde görülen Tip 2 Diyabet) genel özellikleri	
• 25 yaşından önce ortaya çıkması • Obez olmayan • Otozomal dominant geçiş (En az 2-3 kuşakta görülmesi) • Adacık otoantikörları negatif • Primer defekt insülin sekresyon bozukluğudur	
B. İnsülin Etkisinde Genetik Defektler Tip A insülin direnci, Leprechaunism, Rabson-Mendenhall Sendromu, Lipoatrofik diyabet	E. İlaç ve Kimyasal Maddelerle Oluşan Diyabet Vakor, Pentamidin, Nikotinikasıit, Dilantin, Tiroid hormonları, Diazoksit, b-adrenerjik agonistler, Tiazit diüretikler, Antipsikotik ilaçlar, Statinler,

	d-interferon, Glukokortikoidler
C. Ekzokrin Pankreas Hastalıkları Pankreatit, Travma/pankreotektomi, Neoplazi, Kistik fibrozis, Hemokromatozis, Fibrokalkülöz pankreatopati	F. İnfeksiyonlar Konjenital kızamıkçık, Sitomegalovirus, Koksaki B Kabakulak Adenovirüsler
D. Endokrinopatiler Akromegali, Cushing Sendromu, Glukagonoma, Feokromasitoma, Hipertiroidi, Somatostatinoma, Aldosteronoma	G. İmmün İlişkili Diyabetin Sık Olmayan Formları “Stiff-man” Sendromu, Antiinsülin reseptör antikoru
H. Diyabetle Birlikte Görülebilen Diğer Genetik Sendromlar Down Sendromu, Klinefelter Sendromu, Turner Sendromu, Wolfram Sendromu Friedreich Ataksisi Myotonik Distrofi Huntington Koresi	

1.2.4. Tip 2 DM Patogenezi

Yaş, etnik farklılıklar, obezite diyabetteki heterojenitede kısmen belirleyici olsa da Tip 2 diabetes mellitus patogenezinde beta hücre disfonksiyonu, insülin direnci ve karaciğerde artan glukoz üretimi gibi üç ana metabolik bozukluk rol oynar (31). Temelde insülin direnci ve/veya insülin eksikliği öne çıkan kusurlardır.

1.2.5. DM Tedavisi

Diyabet tedavisinin hedefi, plazma kan şekerinin düzenlenmesi ve böylece diyabetin akut ve kronik komplikasyonlarının gelişmesini engelleyerek yaşam kalitesini iyileştirmektir.

Tedavinin ilk ve her aşamasında yaşam tarzı değişiklikleri gereklidir. Kan şekeri

regülasyonu düzenli beslenme ve egzersizle sağlanabilir. Diyabet tedavisi, doktor, beslenme uzmanı ve iyi eğitilmiş bir diyabet hemşiresinden oluşan bir ekip tarafından yapılmalıdır.

Diyabet tedavisinde yüksek risk altındaki bireylerde tip 2 diyabet gelişiminin önlenmesi temel hedeflerden biridir. Diyabet yönetiminde en önemli amaç tedavinin her hastaya özgün olmasıdır (25).

Diyabet tedavisi için farmakolojik olmayan ve farmakolojik seçenekler vardır. İlaç dışı tedavide yaşam tarzı değişiklikleri (diyet ve egzersiz), farmakolojik tedavi ise Oral Antidiyabetik (OAD) ve insülin olarak kabul edilir. Her dönemde tedavinin vazgeçilmez bir bileşeni yaşam tarzı değişikliğidir. Yaşam tarzı değişikliklerinin yerini alabilecek bir tedavi yoktur. Yaşam tarzı değişiklikleri sadece kan şekeri seviyeleri üzerinde değil, tüm risk faktörleri üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir. Hastaların tüm kontrollerinde yaşam tarzı değişiklikleri hakkında öneriler tekrarlanmalıdır. Yaşam tarzı değişikliğinin iki bileşeni olan yeme alışkanlıkları ve fiziksel aktivite düzeylerine yönelik öneriler hastanın özelliklerine göre kişiye özel yapılır. Yaşam tarzı değişiklikleri ile 6 ayda %5-10 oranında kilo kaybı sağlanmalıdır (32). Glisemik hedefler bireysel olmalıdır.

HbA1c	BETA HÜCRE REZERVİ (C Peptid: ng/ml)	TEDAVİ PLANI	TEDAVİ SEÇENEKLERİ				
<8	YETERLİ	Metformin	Yaşam Tarzı Değişikliği				
8 - 10	YETERLİ	İKİLİ KOMBİNASYON Metformin	Sülfonilüre veya Glinidler	Pioglitazon	DPP4 İnhibitörleri	SGLT2 İnhibitörleri	GLP1 RA
>10	YETERLİ	ÜÇLÜ KOMBİNASYON Metformin					
	SINIRDA	BAZAL İNSÜLİN KOMBİNASYONLARI Metformin					
	YETERSİZ	ÇOKLU DOZ İNSÜLİN KOMBİNASYONLARI Metformin	Karışım İnsülin kombinasyonları 1'li, 2'li, 3'lü		Bazal/ Bolus, Bazal + plus Koformülasyon insülin		DPP4, SGLT2, GLP1 RA

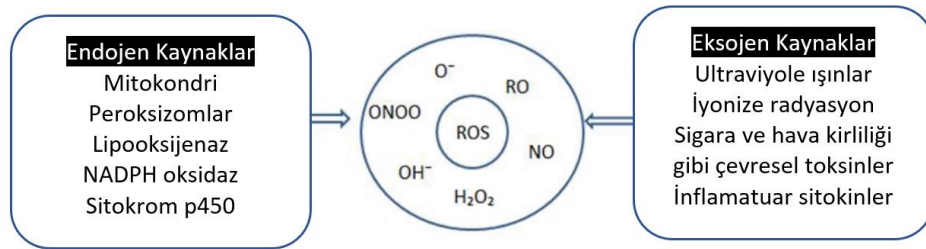
Şekil 1. Tip 2 DM farmakolojik tedavi yaklaşımı (25)

1.3. Oksidatif Stres

1.3.1. Serbest radikaller

Serbest radikal, ortaklanmamış bir elektron içeren bir atom veya molekül olarak tanımlanır. Mn^{+2} , Fe^{+3} , Cu^{+2} , ve Mo^{+5} gibi metaller eşleşmemiş elektronlara sahip olmalarına rağmen serbest radikal olarak kabul edilmezler, ancak bu metaller serbest radikaller oluşmasında ciddi rol oynamaktadır. Serbest radikaller elektriksel olarak pozitif yüklü (katyon), negatif yüklü (anyon) veya nötr olabilir (34). Bir serbest radikalde bulunan eşleşmemiş elektron, herhangi bir kimyasal bağda başka bir elektronla paylaşmadığından, diğer atomlarla birleşene veya diğer atomlardan elektron alana kadar son derece reaktiftirler. Reaktif maddeler diğer atom veya moleküllerle elektron transferine girer ve bu da onları kararsız hale getirir (35).

Yüksek biyolojik aktivitelerinden dolayı serbest radikallerin ömürleri çok kısa olmasına rağmen vücuda ciddi zararlar verirler. Bu serbest radikallerin oluşumu ve yok edilmesi arasında bir denge olduğu sürece organizmaya herhangi bir etki yapmaz. Denge oksidasyon yönüne bozulduğunda vücut oksidatif stres ile karşı karşıya kalır. Böylece hücresel düzeyde metabolik sistem bozulur ve akciğer, beyin, kalp, böbrek, karaciğer, mide gibi önem taşıyan organlarda yıkıcı doku hasarları meydana gelir (36). Temelde kaynağa göre serbest radikaller endojen ve eksojen olarak iki gruba ayrılır.



Şekil 2. Reaktif Oksijen Türlerinin (ROS) Kaynakları (37)

1.3.1.1. Endojen Serbest Radikal Oluşum Kaynakları

Organizmada birçok fizyolojik süreçte az miktarda reaktif oksijen türleri ve serbest radikaller üretilir. Bu radikaller sinyal verme ve antimikrobiyal savunma gibi işlevlerde rol oynadıktan sonra vücudun antioksidan savunma sistemleri tarafından uzaklaştırılırlar. İç kaynaklı serbest radikallerin temel üretim yerlerinden biri mitokondridir (38). Diğer serbest radikaller, nükleer ve endoplazmik retikulum zarlarına bağlı sitokromların oksidasyonundan

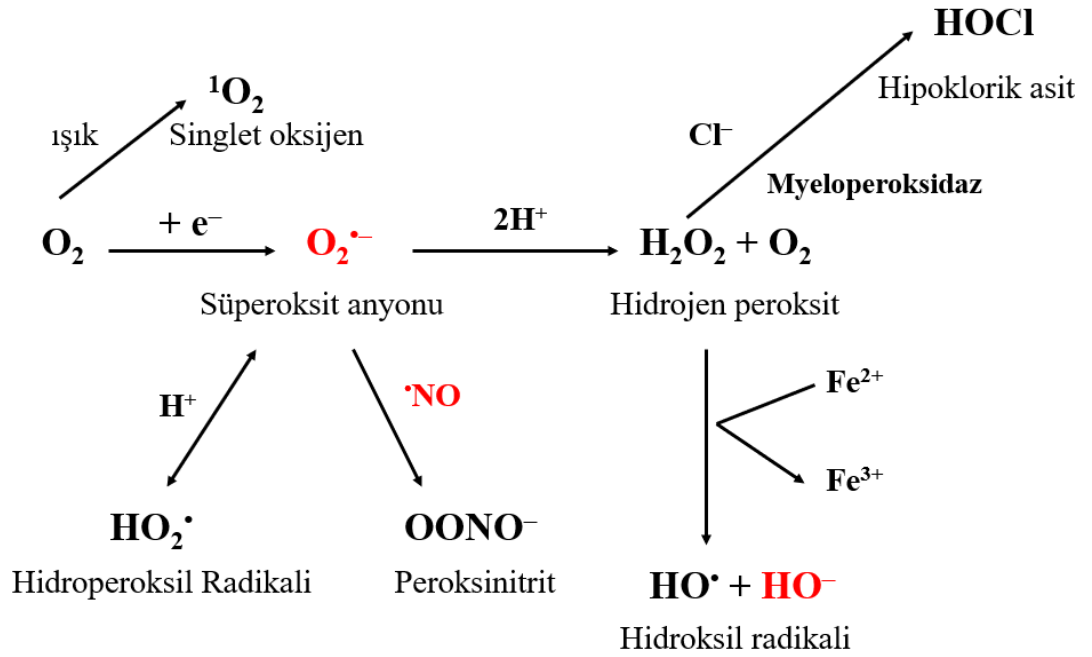
oluşur. Elektron taşıma sistemlerinde ancak oksijen içeren radikaller oluşurken, ksenobiyotiklerin metabolizması sırasında son derece toksik özelliklere sahip karbon içeren radikaller de oluşur. Nükleer membrandan kaynaklanan serbest radikaller, deoksiribo nükleik asitte (DNA) doğrudan hasara neden olabilir. Hücre içinde aynı zamanda peroksizom kaynaklı hidrojen peroksit mevcut (H_2O_2) olmasına rağmen katalaz aktivitesi nedeniyle sitozole geçen hidrojen peroksit miktarı bilinmemektedir (39).

1.3.1.2. Ekzojen Serbest Radikal Oluşum Kaynakları

Serbest radikal oluşumunda en önemli eksojen kaynaklardan bazıları sigara, tarım ilaçları, alkol, petrokimya ürünleri, radyasyon ve güneş ışınlarıdır. Yoğun egzersizde artan oksijen tüketimine bağlı olarak serbest radikal oluşumu da artar (40). Bazı organik ve kimyasal maddelerin yanması sırasında açığa çıkan maddeler, olası serbest radikal kaynakları olarak düşünülmektedir. Sigara dumanı, akciğerlerle temas eden ana yanma sonucunda oluşan organik maddelerdir. Sigara dumanının gaz fazının, in vitro olarak çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA) otooksidasyonunu başlattığı gösterilmiştir (41). Sigara dumanındaki ilk nitrojen dioksit (NO_2) formu olan nitrik oksit, hemoglobinin hem demiri ile çok hızlı reaksiyona girer. Bu nedenle eritrositlerde artan methemoglobin konsantrasyonu bu kan hücrelerini oksidasyona yatkın hale getirir (42).

1.3.1.3. Serbest Oksijen Radikalleri ve Reaktif Oksijen Türleri (ROS)

Serbest oksijen radikalleri; singlet oksijen radikali, süperoksit radikali, hidrojen peroksit, hipokloröz asit ve hidroksil radikalleri aerobik solunumun metabolizması sırasında oluşur (Şekil 3). Bu radikallerin yarı ömürleri birkaç milisaniye ile saatler arasında değişmektedir (43). Tek başına moleküler oksijenin toksik etkisi yoktur ama aerobik hücre metabolizmada moleküler oksijen, serbest oksijen radikallerine dönüştürülür. Enzimatik reaksiyonlar ayrıca reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu da indükler (43).



Şekil 3. Serbest oksijen radikallerin oluşumu (44)

Reaktif oksijen türleri radikal ve radikal olmayan şekilde iki gruba ayrılmaktadır (Tablo 5).

Tablo 5. Reaktif oksijen türleri (45)

h	Radikaller	Formülü	Nonradikaller	Formülü
	Süproksit	O_2	Hidrojenperoksit	H_2O_2
	Hidroksi	OH	Hipoklorikasit	$HOCl$
	Peroksi	ROO	Hipobromikasit	$HOBr$
	Alkoksi	RO	Ozon	O_3
	Hidroperoksi	HOO	Singlet oksijen	O_2

1.3.1.3.1. Süperoksit Radikalleri ($O_2^{\bullet -}$)

Oksijeni kullanan tüm hücrelerde, bir elektron alarak oksijenin indirgenmesi sonucu süperoksit radikal anyonu ($O_2^{\bullet -}$) oluşur. Süperoksit, peroksinitrit ($ONOO^-$) oluşturmak için nitrik oksit ile reaksiyona girer. Bu radikal, hidroksil radikali ($HO^{\bullet}$), nitronyum iyonu (NO^{+2}), nitrojen dioksit (NO_2) gibi toksik ürünlere dönüştürülebilir (45). Süperoksit radikali mitokondriyal metabolizma sırasında oluşur. Mitokondride oksijenin %2'si süperoksitide dönüştürülür. Mitokondride oksijen indirgenmesinin birincil ürünü olarak su oluşur. Hidroksil

radikali ve süperoksit anyonu, diğer moleküllerden elektronları çekerek enerji ihtiyaçlarını karşılar. Oksitleyici ve indirgeyici anyonlar olarak tanımlanırlar (32). Süperoksit, perhidroksil (HO_2^-) oluşturmak için düşük pH'da protonlanır. Perhidroksil radikali ve süperoksit, süperoksit dismutaz (SOD) enzimi aracılığıyla etkileşime girdiğinde, biri oksitlenir ve diğeri indirgenir. Bu reaksiyonların sonucunda O_2 ve H_2O_2 oluşmaktadır (46).

İmmün sistemin hücreleri (makrofajlar, nötrofiller, monositler, eozinofiller), enfeksiyonlara karşı hücresel yanıtı uyaran ve bazı biyolojik hedefleri yok eden hücrelerdir. Nötrofillerde süperoksit radikali, nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidaz enzimi tarafından üretilir. Bir fagosit uyarıldığında, NADPH oksidaz enzimi aktif hale gelir, indirgenmiş pirimidin nükleotitlerinden iki elektron, iki oksijen molekülüne transfer edilir ve iki O_2 molekülünün oluşumu ile sonuçlanır (47).

1.3.1.3.2. Hidroksil Radikalleri (HO^-)

Tüm radikallerin arasında biyolojik sistemlerde bulunan en güçlüsü hidroksil radikali olarak bilinmektedir. Bu radikal, hücre çekirdeğindeki zar engellerini kolayca aşar ve DNA üzerinde mutajenik bir etkiye sahiptir. Bu nedenle in vivo olarak meydana gelen HO^- radikali meydana geldiği yerde ciddi hasarlara neden olur, hemen her moleküle saldırır ve radikal olmayan biyolojik moleküllerle zincirleme reaksiyonlar başlatır (48). Hidroksil radikali, su yüksek enerjili iyonlaştırıcı radyasyona maruz kaldığında oluşur. Yüzlerce yağ asidini ve yan zincirlerini lipid hidroperoksitlere dönüştürebilir. Ortaya çıkan hidroperoksitler birikerek membranın bütünlüğünü bozarak hücre çökmesine neden olur. Ek olarak, ortaya çıkan hidroperoksitlerden bir son ürün olarak oldukça toksik ve reaktif aldehytler oluşturulabilir (49).

Bunların en önemlilerinden biri organik ve inorganik bileşiklerde elektron transfer reaksiyonlarını indükleyen bir hidroksil radikali olan malondialdehittir (MDA). Hidroksil oluşumu için O_2^- ve H_2O_2 gereklidir. Bu maddeler, enzim sistemi SOD veya glutatyon peroksidaz (GSH-Px) tarafından uzaklaştırılır. Bu nedenle fizyolojik koşullar altında büyük miktarlarda hidroksil oluşamaz. SOD ve GSH-Px, başlıca hücre içi antioksidanlardır (50).

1.3.1.3.3. Hidrojen peroksid (H_2O_2)

Peroksit, herhangi bir oksijen molekülü başka bir oksijen molekülünden iki elektron aldığı anda oluşur. Eğer peroksit molekülü iki hidrojen molekülü ile etkileşirse H_2O_2 oluşur.

Hidrojen peroksit, hücre ve organel zarlarından sitozole nüfuz edebilen uzun yarı ömre sahip oksidan bir moleküldür. Bu, bir hidroksil radikali oluşturmak için süperoksit ve Fe^{+2} ile reaksiyona girerek oluşur (51).

1.3.2. Serbest Radikallerin Etkileri

Organizmada homeostaz olabilmesi için antioksidan savunma mekanizmaları ile serbest radikaller arasında bir denge vardır. Bu dengede herhangi bir bozukluk genellikle oksidanlar lehine geliştiği zaman hücrelerde var olan protein, karbonhidrat, DNA ve lipid gibi biyomoleküllerle etkileşime girerek hücrelerde yapısal ve metabolik değişikliklere sebep olur (52).

1.3.2.1. Membran Lipitleri Üzerine Etkileri

Lipitler serbest radikaller tarafından en kolay şekilde etkilenmektedir. Hücre zarı ve organelleri, serbest radikaller ve peroksidasyon ataklarında potansiyel bir hedeftir. Biyolojik membranlar çoklu doymamış yağ asitleri, amfipatik lipitler ve membran proteinlerinden oluşur. Oksitleyici lipitler, oksijen radikalleri tarafından başlatılan ve hidrokarbon radikalleri, lipid peroksitler ve aldehid türevleri oluşumu ile çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA) oksidasyonu sırasında devam eden bir otokatalitik zincir reaksiyonudur. Bunların sonucunda özellikle lipid peroksidasyonu sonucunda hücre zarına verilen hasar geri döndürülemez (53). Zar yapısındaki diğer çoklu doymamış yağ asitleri lipid peroksil radikalleri ile reaksiyona girerek yeni karbon merkezli radikalleri oluştururken, açığa çıkan hidrojen türleri ile birleşerek lipid hidroperoksitleri oluştururlar. Böylece reaksiyon kendiliğinden katalize edilerek ilerler (54).

Lipid peroksidasyonu ya antioksidan süpürücü reaksiyonların bir sonucu olarak durur ya da otokatalitik difüzyon reaksiyonlarının bir sonucu olarak ilerler. Lipid hidroperoksitlerin zarlarda birikmesi sonucu zarların işlevleri bozulur ve hücre çöker. Lipid peroksidasyonundan kaynaklanan çeşitli aldehitlerin en iyi bilinenleri MDA ve 4-hidroksinonenaldır. Lipid peroksidasyonu, MDA ölçülerek değerlendirilebilir. Bu bileşikler ya hücrel metabolitler olarak metabolize edilirler veya başlangıçta etkili oldukları alandan yayılırlar ve hücrenin diğer bölümlerine zarar verirler. Lipid radikallerinin hidrofobik doğası nedeniyle çoğu reaksiyon zara bağlı moleküllerde gerçekleşir. Aldehitler ve Peroksil radikaller, membran elemanlarına çapraz bağlanmasına ve polimerizasyonuna neden olur. Böylece reseptörleri ve zara bağlı enzimleri inaktive ederek zar proteinlerinde ciddi hasara neden olabilirler. İyon

taşımasını etkileyebilirler. Plazma lipoproteinleri, özellikle düşük yoğunluklu lipoproteinler de oksidasyon tepkimesine girebilir. Oksitlenmiş lipoproteinler hücre disfonksiyonuna aracılık edebilir (55).

Araşidonik asit metabolizmasından kaynaklanan lipidlerden serbest radikal "enzimatik lipid peroksidasyonu" lipidleri oluşturur, diğer radikal kaynaklı peroksidasyon "enzimatik olmayan lipid peroksidasyonu" olarak adlandırılır (54).

1.3.2.2. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri

Serbest radikallerin proteinler üzerindeki etkisi, proteinlerin amino asit içeriğine bağlı olarak değişir. Sülfhidril veya amino grupları ile serbest radikallerin protein molekülleri üzerindeki etkileşimi sonucu proteinlerde meydana gelen yapısal değişiklikler üçe ayrılır. 1) Amino asitlerin modifikasyonu, 2) Protein parçalanması, 3) Protein toplanması veya çapraz referanslardır (56-57). Aromatik amino asitler (fenilalanin, tirozin, triptofan) doymamış yapıda olmasından dolayı oksidatif saldırılara karşı çok hassastırlar. Kükürt amino asitleri olan sistein ve sistin de serbest radikal saldırısına duyarlı amino asitlerdir. Bir proteinin temel yapısındaki değişiklikler, antijenitesinde değişikliklerine ve proteolize duyarlılığında neden olabilir (58). Serbest radikaller zar proteinleri ile reaksiyona girebilir. Ancak enzimlerin, nörotransmitterlerin ve protein reseptörlerinin işlev bozukluğuna neden olabilirler (59). İmmünoglobulin G (IgG) ve albümin gibi çok sayıda disülfid bağına sahip proteinlerin üç boyutlu yapıları serbest radikaller tarafından yıkılır. Bu nedenle normal işlevlerini yerine getiremezler. Hem yapısında proteinler de serbest radikaller tarafından önemli ölçüde hasar görürler. Oksihemoglobininin methemoglobin O_2^- veya H_2O_2 ile reaksiyonlarıyla oluşumuna neden olur (60).

1.3.2.3. Nükleik Asitler ve DNA Üzerine Etkileri

Hücre apoptozunda rol alan en önemli mekanizmalardan iyonize radyasyon, reaktif oksijen türlerinin nükleik asitler ile reaksiyonudur. Reaktif oksijen türleri, nükleik asit bazlarının modifikasyonuna ve DNA çift sarmalının bölünmesine neden olabilir. Bunun sonucunda kromozomal mutasyonlar ve hücre yıkımı meydana gelir (61). DNA'ya bağlı metal iyonları ile H_2O_2 'nin DNA üzerinde reaksiyona girmesiyle oluşan HO^- radikalleri, HO^- radikal süpürücüler tarafından uzaklaştırılmaz. Ayrıca HO^- radikal süpürücüler tarafından üretilen radikaller de DNA'ya zarar verebilir (62). Dal kırılmaları, DNA'daki oksidatif hasar

sırasında meydana gelen ilk hasardır. DNA tamiri sırasında nükleaz aktivitesi sırasında da dal kırılmaları meydana gelebileceğinden, bunlar her zaman oksidatif DNA hasarını göstermez. Çift dallı kırıklar tek dallı kırıklardan daha önemlidir çünkü DNA'nın sağlam dalında doğru okunabilir ve "hasarlı dal tamir enzimleri" kullanılarak onarılabilir (63).

1.3.2.4. Karbonhidratlar Üzerine Etkileri

Glukozun otooksidasyonu, taşıyıcı metallerin kataliz ettiği reaksiyonlar sonucunda glukozun bir kısmı radikal olan anyonları oluşturması ile meydana gelir. Oluşan radikaller, daha sonra oksijeni indirgeyerek O_2^- anyonuna dönüşür. Bu, diğer ROS'ların oluşumunu tetikler. Proteinlerin amino grubuna glukozun bağlanmasıyla proteinlerin glikozilasyonu başlar. Bundan sonra, bir dizi kimyasal modifikasyona uğrar ve daha kararlı bir protein-glikoz kompleksine dönüşür. Öte yandan biyokimyasal reaksiyonlar sonucunda oluşan glikosile proteinler Cu ve Fe varlığında O_2 'ye elektron vererek ROS oluşumuna neden olur (64). Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucunda H_2O_2 , peroksitler ve oksoaldehitler oluşur. Oksoaldehitler, DNA, RNA ve proteinlere bağlanma ve aralarında çapraz bağlar oluşturma yetenekleri nedeniyle çeşitli hastalıkların patolojisinde önemli bir rol oynamaktadır (53).

1.3.3. Antioksidan Savunma

Antioksidanlar, vücuttaki proteinler, lipidler, karbonhidratlar ve DNA gibi okside olmuş maddelerin oksidasyonunu önleyen veya geciktiren maddelerdir ve bu olaya antioksidan savunma denir (65). Oksidanlarla mücadelede ilk olarak vücuttaki oksidan seviyesini artıran faktörleri belirlemek ve bunlardan kaçınmaktır. İkincisi, ROS tarafından tetiklenen biyokimyasal tepkimeleri bir veya daha fazla aşamada durdurmaktır. Üçüncüsü, mediatörle aktive olan inflamatuvar hücrelerin lezyona yapışmasını ve lezyonda aşırı birikmesini önlemektir (65).

Antioksidanlar iki gruba ayrılabilir: endojen ve eksojen (Tablo 6). Endojen ve eksojen antioksidanlar, vücudu serbest radikallerden korumak, oksidan ile antioksidan arasındaki dengeyi korumak ve serbest radikalleri nötralize etmek için kullanılır (66).

Tablo 6. Antioksidanların sınıflandırılması (66)

EKSOJEN ANTİOKSİDANLAR	
İLAÇ OLARAK KULLANILAN EKSOJEN ANTİOKSİDANLAR	VİTAMİN EKSOJEN ANTİOKSİDANLAR
Ksantin oksidaz inhibitörleri (allopürinol, oksipürinol, pterin aldehit, tungsten)	Askorbik asit (Vitamin C)
NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestezikler, kal- siyum kanal blokerleri, nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar)	α -Tokoferol (Vitamin E)
Rekombinant süperoksit dismutaz	β -karoten (Vitamin A)
Trolox-C (vitamin E analogu)	Folik asit (Vitamin B9)
Endojen antioksidan aktiviteyi artıranlar (GPx aktivitesini artıran ebselen ve asetilsistein)	
Nonenzimatik serbest radikal toplayıcılar (mannitol, albümin)	

ENDOJEN ANTİOKSİDANLAR		
ENZİMATİK AN-TİOKSİDANLAR	NONENZİMATİK ANTİOKSİDANLAR	
Katalaz (CAT)	Melatonin	Selenyum
Süperoksit dismutaz (SOD)	Glutasyon	Koenzim Q 10
Glutasyon peroksidaz (GPx)	Ürik asit	α -lipoik asit
Glutasyon redüktaz (GR)	Bilirubin	Transferrin
	Albümin	Seruloplazmin

1.3.3.1.Enzimatik Antioksidanlar

1.3.3.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)

Süperoksit anyonunun hidrojen peroksitle dismutasyon reaksiyonunu katalizleyen SOD'tur. Oksijen radikallerinin oluşturabileceği hasarı başlıca enzimatik savunma mekanizmasıyla önleyen enzimler glutasyon peroksidaz, katalaz ve SOD'tur (67).

1.3.3.1.2. Glutasyon Peroksidaz (GSH-PX)

Glutasyon peroksidaz, H₂O₂'lerin indirgenmesinden sorumlu enzimdir. Glutasyon peroksidaz enzimi, bu reaksiyon sırasında elektron alıcısı olarak indirgenmiş glutasyon (GSH) kullanır ve bu da oksitlenmiş glutasyon (GSSG) ile sonuçlanır. GSSG, NADPH bağımlı glutasyon redüktaz enzimi tarafından tekrar deokside edilir. Hemoglobin ve membran

lipidlerinin peroksitler tarafından oksidasyonu, GSH-PX tarafından katalize edilen reaksiyon tarafından karşılanır (68).

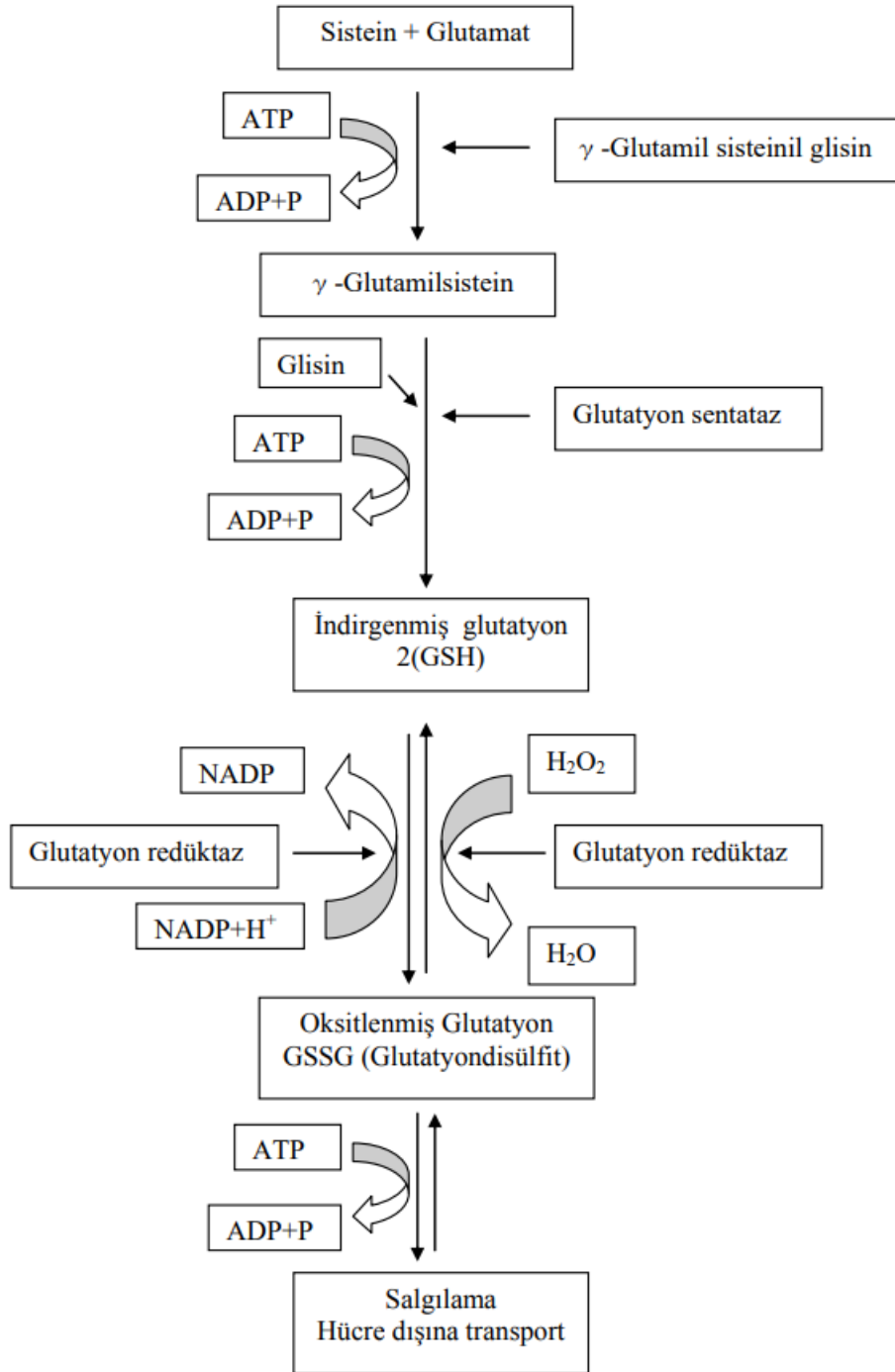
1.3.3.1.3. Katalaz

Katalazın hedefi ortada var olan bir hidrojen peroksiti reaktif olmayan suya dönüştürerek ortamdan uzaklaştırmaktır (69).



1.3.3.1.4. Glutation-S-Transferaz (GST)

Glutasyon Peroksidaz enzimi H_2O_2 'lerin indirgenmesinden sorumlu bir enzimdir. Reaksiyon esnasında redükte glutasyonu (GSH) elektron alıcısı olarak kullanır ve sonuçta oluşan okside glutasyon (GSSG) NADPH bağımlı glutasyon redüktaz enzimi tarafından rejenere edilir (Şekil 4). Glutasyon peroksidazın katalizlediği reaksiyon, membran lipitlerinin ve hemoglobinin peroksitlerle oksidasyonuna karşı koyar (70).



Şekil 4. Glutatyon sentezi ve H₂O₂ indirgenmesi (70)

1.3.3.1.5. Myeloperoksidaz (MPO)

Miyeloperoksidaz (MPO), nötrofil granüllerinde bulunan ve fagosit edilmiş bakterilerin öldürülmesinde rol oynayan bir enzimdir. H_2O_2 ile birlikte MPO; İyodür, bromür, klorür ve tiyosiyanat iyonları varlığında antibakteriyel etki gösterir (71).

1.3.3.1.6. Mitokondrial Sitokrom Oksidaz

Aerobik solunum zincirinde son basamakta görevli sitokrom oksidaz enzimi, süperoksiti detoksifiye etmektedir (72).

1.3.3.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

1.3.3.2.1. C Vitamini (Askorbik Asit)

C vitamini, lipid peroksidasyonunu başlatan radikallerin etkilerini ortadan kaldırarak lipidleri oksidasyondan korur. C vitamini, oksidan maddeler tarafından antiproteazların inaktivasyonunu önler. E vitamini rejenerasyonunda yer alarak, tokoferoksil radikalini alfa-tokoferole geri döndürür. Böylece E vitamini ile birlikte oksidasyonunu etkin bir şekilde önler. Fagositoz için C vitamini de gereklidir. Bu vitaminin kemotaktik yanıtı arttırdığı ve oksidatif bir patlama sırasında çevreye salınan reaktif bakterisidal moleküllerin bakterisidal etkisini sağladığı gözlemlenmiştir. Konsantrasyonu düşürmeden oksidatif bozunma ürünlerinin zararlı etkilerini önlediği gözlemlenmiştir (73). Oksitleyici ajanlar tarafından antiproteazların inaktivasyonunu önler. Fagositoz sırasında oksidatif bozunma ürünlerinin zararlı etkilerini engeller (74).

1.3.3.2.2. β -Karoten

Yağda çözünen bir antioksidan olan β -karoten, serbest radikalleri biyolojik hedeflerle etkileşime girmeden önce doğrudan engelleyebilir ve ayrıca peroksit radikallerinin oluşumunu önlemek için zincir ayırıcı bir antioksidan görevi görür (75).

1.3.3.2.3. E Vitamini (Alfa Tokoferol)

E vitamini yağda çözünen ve zincir kırıcı bir antioksidandır. En önemli görevi serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu saldırılardan membran lipidlerindeki yağ asitlerini korumaktır (76).

1.3.3.2.4. Transferin ve Laktoferrin

Lipit peroksidasyonunda demiri bağlayan transferrin ve laktoferrin peroksidasyonu yavaşlatır veya geciktirir (77).

1.3.3.2.5. Seruloplazmin

Demir ve bakıra bağlı lipid peroksidasyonunu önler. Aynı zamanda süperoksit radikali ile de reaksiyona girer (78).

1.3.3.2.6. Albümin (Alb)

Albümin (Alb) ise organizmada birçok fonksiyonuna ek olarak bakır iyonunu bağlayarak bakır iyonuna bağlı lipid peroksidasyonunu inhibe eder (79).

1.3.4. Oksidatif stres değerlendirilmesi

1.3.4.1. Total Oksidan Status (TOS)

Oksidatif stres; organizmada mevcut oksidatif-antioksidatif dengenin oksidanlar lehine bozulması sonucu meydana gelen patolojik bir durumdur. Bu durum, aşırı reaktif oksijen ve/veya nitrojen türlerinin üretimi sonucu veya antioksidan seviyelerinde azalma sonucu ortaya çıkar (80).

Toplam oksidan kapasite (TOK) ölçümünde serumdaki oksidanlar; o-dianisidini demir iyonlarına oksitler. Asidik bir ortamda bir kromojen ile bu iyonların renk yoğunluğu 530 nm'de spektrofotometrik olarak belirlenir ve toplam oksitleyici madde miktarı bulunur. TOS değerleri hidrojen peroksit'e karşı kalibre edilir ve $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2\text{-eq/l}$ cinsinden ifade edilir. TOS/TOC ölçümü, oksidanların bireysel ölçümünden daha değerli bilgiler sağlar. Oksidanların tek tek ölçülmesi; maliyetli, zaman alıcı ve karmaşık yöntemler gerektirir. Bu nedenle, toplam oksidatif kapasitenin ölçümü giderek daha yaygın hale gelmektedir (81).

1.3.4.2. Total Antioksidan Status (TAS)

Toplam antioksidan kapasitesini (TAK) gösterir. Vücut, endojen ve eksojen serbest radikallerin neden olduğu oksidatif stresle mücadele eden karmaşık bir antioksidan savunma sistemine sahiptir (82).

Plazma, vücuttaki oksidatif durumları tamponlamada çok önemli bir rol oynar. Plazma, antioksidanların vücutta dağılımını sağlar (83). Antioksidanlar plazmada etkileşime girer. Bu

etkileşim nedeniyle, antioksidan etki, tek tek bileşenlerin etkilerinin toplamından daha büyük ölçüde kendini gösterir. Bu sinerjik bir etkidir örneğin; glutatyon askorbatı ve askorbatta tokoferolü, yeniden etkinleştirir. Toplam antioksidan seviyelerini ölçmek, bireysel antioksidan seviyelerini ölçmekten daha doğru bilgi sağlar (82).

1.3.4.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSI)

TOS seviyelerinin TAS seviyelerine oranının yüzdesi olarak ifade edilir. OSI hesaplanırken; TAS testin birimindeki mmol değeri TOS testinde olduğu gibi μmol 'e çevrilir. Sonuçlar geleneksel birimlerle (AU) ifade edilir ve aşağıdaki formül (83) kullanılarak hesaplanır (84).

$$\text{OSI} = (\text{TOS, } \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ equiv./L}) / (\text{TAS, } \mu\text{mol Trolox equiv./L})$$

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Çalışma Protokolü

2.1.1. Hasta Kabul ve Dışlama Kriterleri

Çalışma tek merkezli, prospektif olarak tasarlanmıştır. 14 Ekim 2021 ile 30 Nisan 2022 tarihleri arasında Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran bireylerden yapılan rutin biyokimya tahlillerinde Bozulmuş Açlık Glukozu saptanan gönüllü bireylerle birlikte gönüllü sağlıklı kontrollerden oluşan iki grup verileri toplanarak oksidatif stres açısından değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen bireylerin demografik ve klinik verilerinin yanısıra, antropometrik ölçümleri alınmış ve TAS, TOS, OSI düzeylerini de içeren biyokimyasal testler uygulanmıştır. Sonuçlar açısından her iki grup karşılaştırılmıştır.

Çalışmaya dahil olma kriterleri:

- 18 ile 65 yaş arası olmak
- Diyabet tanısı olmaması
- Herhangi bir antidiyabetik kullanmamak
- Bilinen başka hastalık tanısı olmaması

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- <18yaş ve >65 yaş aralığında olmak
- HbA1c > 6,5 olması
- Herhangi bir antidiyabetik veya başka ilaç kullanmak
- Gebelik
- Aktif enfeksiyon tablosu olması
- Siroz ve karaciğer yetmezliği tanısı olması,
- Kan şekeri düzeyini etkileyebilecek ilaç kullanımı (örneğin steroidler)
- Gastrektomi öyküsü olan hastalar.
- Tiroid hastalığı olanlar
- Herhangi bir metabolik hastalık öyküsü olanlar.

2.2. Yöntem

2.2.1. Antropometrik Ölçümler

Olguların boy, vücut ağırlığı ölçümü yapılmıştır. Vücut ağırlığı giysilerle, aç karnına ölçülmüştür. Boy ölçümleri ayakta dik dururken, çıplak ayakla ve derin inspirasyonda yapılmıştır. Beden Kitle İndeksi (BKİ), vücut ağırlığının boyun karesine oranlanması formülünden elde edilmiştir (ağırlık/boy², kg/m²).

2.2.2. Biyokimyasal Ölçümler

Tüm hastaların serum hemogram, glukoz, Aspartat Aminotransferaz (AST), Alanin Aminotransferaz (ALT), kreatinin, kan üre azotu, elektrolitler, gamaglutamil transferaz (GGT), albumin, total protein, alkalen fosfataz (ALP), C Reaktif Protein (CRP), total ve direkt bilirubin değerleri Bozok Üniversitesi Merkez Laboratuvarında standart yöntemlerle yirmi dört kanallı otomatize kimyasal analizör ile biyokimyasal Roche Cobas 6000 c501, hormon testler Roche Cobas 6000 c601 ile ve bu cihazlarla uyumlu kitlerle çalışıldı (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Total Oksidan Status (TOS) ve Total Antioksidan Status (TAS) Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında Rel Assay Diagnostic kiti kullanılarak ve Abbott Architect 4100 otoanalizöründe spektrofotometrik olarak ölçülmüştür.

Total oksidan status düzeyi test prensibi; numunedeki oksidanlar ferrik iyonla birleşik ferröz iyon kıskacını oksitler. Oksidasyon reaksiyonu reaksiyon ortamında bol miktarda bulunan moleküller ile uzatılır. Ferrik iyon asidik ortamda kromojen ile renkli bileşik oluşturur. Spektrofotometrede rengin koyuluğu, numunedeki oksidan moleküllerin toplam miktarını vermektedir.

Total antioksidan status düzeyi test prensibi; numunedeki antioksidanlar koyu mavi-yeşil renkli 2,2-azinobis 3-etilbenzotiazolin-sulfonik asit (ABTS) standartını renksiz hale indirgerler. Spektrofotometrik olarak ölçülen 660 nanometredeki absorbands değişikliği total antioksidan kapasite düzeyini vermektedir.

2.3. İstatistiksel Değerlendirmeler

Veri analizlerinde SPSS v.22 ve Medcalc v.20.110 paket programlarından yararlanıldı. Tanımlayıcı istatistikler için ortalama $\pm$ standart sapma ve (minimum-maksimum) kullanıldı. Değişkenlerin analiz yöntemine karar verilirken Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk

testleri ile normal dağılıma uyum sınamaları yapıldı. Normal dağılıma uyum gösteren değişkenler için bağımsız gruplar t testi, uyum göstermeyenler için ise Mann Whitney U testi yapıldı. Kategorik değerlendirmeler için Ki-Kare testlerinden olan Cramer's v testi kullanıldı. Tüm testler için 1. Tip hata düzeyi 0.05 olarak kabul edildi.

2.4. Etik Onay

Bu çalışma Bozok Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2017-KAEK-189_2021.11.17_09 toplantı karar sayısı ile 17.11.2021 tarihinde onay alınarak yapılmıştır. Ayrıca proje Yozgat Bozok Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından TTU-2022-977 no ile desteklenmiştir.



3. BULGULAR

Çalışmaya, yaşları 18 ile 63 arasında değişmekte olan toplam 160 kişi dahil edildi (80 hasta, 80 kontrol grubu olmak üzere). Hasta grubunun 35'i erkek (%43,75) ve 45'i kadın (%56,25) idi ve ortalama yaş 38 ± 11 yıl olarak saptandı. Kontrol grubu olan sağlıklı bireyler ise; 56 kadın (%70) ve 24 erkekten (%30) oluşmakta idi ve ortalama yaş 32 ± 12 yıl olarak saptandı. Prediyabetik grupta kontrol grubuna göre ağırlık ve VKİ anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.05$). Hasta ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri Tablo 7'de verilmiştir

Tablo 7. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik verileri

	KONTROL	PREDİYABET	p
Yaş (yıl)	32 ± 12 (18 – 61)	38 ± 11 (18 – 63)	0,003
BOY(cm)	166 ± 8 (150 - 188)	169 ± 10 (153-198)	0,12
KİLO(kg)	70 ± 15 (42 - 109)	83 ± 14 (51 - 115)	0,001*
CİNSİYET (K/E)	56/24	35/45	0,001*
VKİ	$24,9 \pm 4,41$ (16,82 - 38,62)	$29 \pm 4,33$ (18,94 - 38,97)	0,001*

VKİ - Vücut Kitle İndeksi

*p değeri 0,000 ise $\rightarrow p < 0,001$ *

**Veriler ortalama $\pm$ standart sapma (minimum – maksimum) şeklinde verilmiştir.

Prediyabeti olan bireylerde sağlıklı bireylere göre glukoz, kreatinin, sodyum, AST, ALT, ALP, GGT, LDH, CRP, Lökosit, Nötrofil, Hemoglobin, Hematokrit değerleri anlamlı derecede yüksek saptandı ($p < 0.05$). Prediyabet ve kontrol grubunun biyokimyasal verileri Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. Prediyabet ve kontrol grubunun biyokimyasal verileri

	REFERANS DEĞERLER	KONTROL	PREDİYABET	p
Glukoz (mg/dL)	74 - 109	88 ± 7 (72 - 108)	116 ± 4 (111 - 126)	0,001*
Kreatinin (mg/dL)	0,5 - 0,9	0,72 ± 0,14 (0,5 - 1,08)	0,8 ± 0,16 (0,52 - 1,24)	0,001*
Sodyum (mg/dL)	136 - 145	141 ± 2 (137 - 145)	140 ± 2 (135 - 145)	0,03
Potasyum (mg/dL)	3,5 - 5,1	4,49 ± 0,29 (3,91 - 5,39)	4,44 ± 0,36 (3,68 - 5,42)	0,38
AST (IU/L)	0 - 32	17 ± 8 (7 - 67)	19 ± 7 (7 - 49)	0,031
ALT (IU/L)	0 - 33	17 ± 14 (5 - 95)	26 ± 18 (7 - 78)	0,001*
ALP (IU/L)	35 - 105	74 ± 20 (30,0 - 130)	83 ± 19 (47 - 127)	0,01
GGT (IU/L)	6 - 42	17 ± 14 (6 - 85)	30 ± 25 (7 - 131)	0,001*
LDH (IU/L)	135-214	167 ± 25 (122 - 253)	195 ± 58 (129 - 445)	0,002
Protein (g/L)	64 - 83	75 ± 4 (60 - 83)	74 ± 4 (63 - 83)	0,19
Albumin (g/L)	64 - 83	47 ± 3 (34 - 53)	46 ± 3 (36 - 55)	0,29
Direkt Bilirubin (mg/dL)	0 - 0,3	0,2 ± 0,09 (0,08 - 0,54)	0,19 ± 0,06 (0,08 - 0,36)	0,63
Total Bilirubin (mg/dL)	0,1 - 1,2	0,53 ± 0,28 (0,15 - 1,72)	0,19 ± 0,06 (0,8 - 0,36)	0,99
CRP (mg/L)	0,15 - 5,0	2 ± 1 (1,0 - 7,0)	3,0 ± 2 (1,0 - 8,0)	0,015
Lökosit(10 ³ /mm ³)	4,6 - 10,2	7,5 ± 1,8 (4,9 - 13,6)	8,2 ± 2,4 (4,3 - 17,4)	0,023
Nötrofil (10 ³ /mm ³)	2 - 6,9	4,4 ± 1,4 (2,4 - 13,6)	5,1 ± 2,1 (2,6 - 13,4)	0,012
Lenfosit(10 ³ /mm ³)	0,6 - 3,4	2,3 ± 0,7 (1,2 - 4,5)	2,3 ± 0,8 (0,4 - 4,4)	0,54
Hemoglobin (g/dL)	12 - 18,1	14 ± 1,8 (9,2 - 18,4)	15 ± 1,7 (10,5 - 18,4)	0,001*
Hematokrit (g/dL)	36 - 53,7	42,6 ± 4,8 (31,5 - 54,3)	45,0 ± 4,6 (33,1 - 57,3)	0,001*
Platelet (10 ³ /mm ³)	142 - 424	283 ± 65 (182 - 578)	277 ± 62 (147 - 408)	0,50

*p değeri 0,000 ise → **p<0,001***

**Veriler ortalama ± standart sapma (minimum – maksimum) şeklinde verilmiştir.

Prediyabet ve kontrol grupların TOS, TAS ve OSİ değerleri açısından karşılaştırıldığında; TOS, OSİ değerleri aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmemiştir (p >

0.05). TAS değeri ise prediyabet grubundan kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı fark görülmüştür ($p < 0,01$). TAS, TOS ve OSİ düzeyleri Tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9. TAS, TOS ve OSİ düzeyleri.

	KONTROL	PREDİYABET	P
TAS	$1,5 \pm 0,1$ (1,1 - 1,9)	$1,6 \pm 0,2$ (1,3 – 2,0)	0,001*
TOS	$17,0 \pm 11,5$ (2,8 – 65,3)	$19,9 \pm 15,3$ (2,9 – 76,1)	0,44
OSİ	$0,13 \pm 0,08$ (0,02 – 0,54)	$0,13 \pm 0,10$ (0,02 – 0,52)	0,88

*p değeri 0,000 ise $\rightarrow p < 0,001$ *

**Veriler ortalama $\pm$ standart sapma (minimum – maksimum) şeklinde verilmiştir.

4. TARTIŞMA

Komorbid herhangi bir hastalığı olmayan prediyabetik bireylerde oksidatif strese işaret eden TOS ve OSI değerlerini yüksek saptadık. Aynı zamanda antioksidan düzeyler de (TAS) prediyabetik grupta sağlıklı kontroller ile kıyaslandığında yüksek idi.

Reaktif oksijen türevlerinin üretimi ile gelişen oksidatif stres kanser, diyabet de dahil birçok kronik hastalık gelişiminde temel mekanizmalardan biridir. Hücrenin fonksiyonlarını bozabileceği gibi hücreyi apoptozise kadar götürebilir (85,86). Oksidatif stres, serbest radikal oluşum hızı, serbest radikallerin toksik etkileriyle sonuçlanan antioksidan savunma sistemlerini aştığında meydana gelmektedir (87). Mitokondriyal oksidatif stresin insülin direnci, T2DM ve komplikasyonları ile ilişkili olduğuna dair yapılmış çok sayıda çalışma mevcuttur (88,89,90). Tip 1 DM patofizyolojisinde, oksidatif stresin Langerhans Adacıklarındaki pankreas β -hücrelerini yıkıcı bir faktör olarak rol oynadığı da öne sürülmüştür (91). Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat oksidazların (NADPH) oluşturduğu oksidatif stresin pankreas beta hücrelerinden insülin salgılanmasını ve kas ve yağ dokusunda glukoz alımını bozduğunu gösteren çalışmalar literatürde yer almaktadır (91,92,93).

Diyabeti olmayan bireylerde artan idrar 8-epi-PGF 2α /kreatinin konsantrasyonları ile ölçülen, insülin direncinin sistemik oksidatif stres ile pozitif ilişkili olduğunu gösteren geniş kapsamlı bir çalışmada sistemik oksidatif stresin ortalama veya yüksek diyabet riski taşıyan bireylerde insülin direnci ile ilişkili olduğu saptanmıştır (94). Artan oksidatif stresin, insülin sinyallerinin inhibisyonu ve adipokinlerin deregülasyonu yoluyla insülin direncine neden olabileceğini göstermiştir (92,93). Son zamanlardaki çabalar, prediyabette oksidatif stres ve inflamasyonun rolüne odaklanmıştır. Kanıtlar, özellikle visceral yağ dokusunu (VAT) içeren obezitenin, insanlarda sistemik oksidatif stres ve inflamasyona katkıda bulunmada önemli bir role sahip olduğunu ve bunların insülin direncine yol açabileceğini göstermektedir (95,96,97).

Prediyabet, diyabet ve ilişkili kardiyovasküler hastalıklarda inflamasyonun en iyi biyobelirteçlerinden biri C-reaktif protein (CRP)'dir (98,99). Prediyabetiklerde normoglisemik bireylere kıyasla CRP'nin anlamlı bir şekilde yükseldiği saptanmış olmasına rağmen diyabetik ve prediyabetik deneklerin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise, CRP'de düşük oranlarda artış saptanmıştır (100). Bizim çalışmamızda da sağlıklı kontrol grubuna göre

prediyabetik grupta CRP istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Prediyabetik dönemde de mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon gelişimi olabilmektedir (87). Güncel meta analiz raporuna göre, konjestif kalp yetmezliği ile miyokard enfarktüsü ve prediyabet arasında, koroner kalp hastalığı ile prediyabet arasındakine benzer bir ilişki bulunmuştur (101). Aynı zamanda MESA'nın (Multi-Ethnic Ateroskleroz Çalışması; Multietnik Ateroskleroz Çalışması) çalışma sonuçlarına göre prediyabetli bireylerde semptomsuz miyokard enfarktüsü insidansının 3 kat fazla olduğu tespit edilmiştir (102). Başka bir çalışmada prediyabet ve Miyokardiyal performans indeksi (MPI) arasındaki ilişki araştırılmıştır. Ek herhangi bir hastalığı olmayan yaş cinsiyet ve vücut kitle indeksleri istatistiksel olarak aynı olan prediyabet ve sağlıklı bireyler arasında Doppler görüntüleme tekniği ile ölçülmüş MPI sonuçlarına göre, prediyabetik hastalarda MPI kontrolden daha yüksek saptanmıştır. Mevcut sonuçların bozulmuş sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (85). Ayrıca otonom fonksiyon bozukluklarından bradikardi ve erektil disfonksiyon prediyabetle ilişkili bulunmuştur. Prediyabet'te insülin duyarlılığının azalması ve glukoz konsantrasyonunun artmasının oksidatif hasarı tetiklediği ileri sürülmektedir (94).

Yıldırım T ve ark'nın çalışmasında; 75 g OGTT sırasında hiperglisemik pikin oksidatif stres belirteçleri üzerindeki etkisi araştırılmış ve OGTT sırasında oksidatif stres parametrelerinin arttığı ve antioksidan parametrelerin azaldığı gösterilmiştir (103). Benzer şekilde, Sonia Eligini ve ark'nın(104) prediyabetik bireyleri kapsayan çalışmalarında; hastalarda 75 g oral glukoz yükünün oksidatif stres, NO metabolik yolunun inhibisyonu ve eritrositlerde eritroz artışı ile ilişkili olup olmadığı ve özellikle de 60. dakikadan sonra glukoz yükünün en yüksek olduğu zaman aralığında oksidatif stres incelenmiştir. 60. dakikadan sonra plazma glukoz seviyelerindeki düşüş, oksidatif stresin azalması, aktif RBC-NOS (nitrik asit sentaz) formunun geri kazanılması ve annexin V pozitif RBC'lerin azalması ile körele bulunmuştur. Hiperglisemi ve oksidatif stres arasındaki ilişkiyi ve Arg/NO (arjinin/nitrik oksit) yolağındaki bozulmayı ve RBC membranında PS (fosfatidilserin) maruziyetinin altını çizerek, tüm bu olayların oksidatif stresin yüksekliğine bağlı kardiyovasküler hastalık için önemli birer risk faktörü olduğu öne sürülmüştür. Çalışmamızda standarde edilmiş belirteçlerle; TOS (Total Oksidatif Status), TAS (Total Antioksidatif Status) düzeyleri

belirlenerek oksidan ve antioksidan düzeyleri ölçülmüş ve OSI (Oksidatif Stres İndeks) hesaplanmıştır. Prediyabetlilerde oksidatif stres göstergesi olan TOS ve OSI kontrol grubuna kıyasla yüksek saptanmasına rağmen bu istatiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. Bu hasta sayısının az olması veya farklı belirteçlerin kullanılmasına bağlı olabilir.

Prediyabette oksidatif stresin biyobelirteçleri olarak glutatyon, 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin, lektin benzeri oxLDL reseptörü, ileri glikasyon son ürünleri, reaktif oksijen türleri, nötrleştiriciler sıklıkla çalışılmıştır. Glutatyon, indirgenmiş (GSH) ve oksitlenmiş (GSSG) olmak üzere iki biçimde bulunabilir. İndirgenmiş formu olan Glutatyon (GSH), bir antioksidan olup ROS'ları nötralize ederek hücrel hasarı önlemeye yardımcı olan RBC'lerdeki serbest radikallerin ana temizleyicisidir. $H^+ + e^-$ gibi indirgeyici bir eşdeğeri ROS gibi diğer moleküllere glutatyon bağışlayarak disülfide etki eder. Bu süreçte GSH, (GSSG) oksitlenir. Artmış oksidatif stresin yaygın olarak kullanılan bir belirteci de GSH/GSSG oranıdır (105). Prediyabetli denekler, kontrollere kıyasla önemli ölçüde azalmış bir GSH/GSSG oranına sahip bulunmuş; bu durum da bozulmuş bir redoks durumunun zaten mevcut olduğuna ve diyabetin klinik belirtileri ortaya çıkmadan önce saptanabilir olduğuna işaret etmektedir (106). Bizim yaptığımız çalışmada ise TAS düzeyi tam tersine sağlıklı bireylere göre prediyabetli bireylerde istatiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Bu durum artmış oksidatif strese yanıt olarak vücutta antioksidatif düzeyin arttığına işaret edebilir. Hasta sayımızın azlığı da sonuçları etkilemiş olabilir. Bu açıdan büyük örneklemli prediyabetik bireylerde TOS ve TAS düzeylerinin bakıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bhansali ve ark.'nın (107) sağlıklı kontroller, prediyabetikler, yeni teşhis edilen Tip 2 DM ve ileri Tip 2 DM hastalarını gruplayarak yaptıkları çalışmalarında; periferik kan mononükleer hücrelerinde (PBMC) mitokondriyal reaktif oksijen türleri (mtROS) üretimini, mitokondriyal membran potansiyeli (MMP) ve süksinat dehidrojenaz (SDH) aktivitesini belirlemek için kullanmışlardır. Artan mtROS içeriği, azalmış MMP ve SDH aktivitesi ile, artan hiperglisemi şiddeti ile ve de mitokondriyal oksidatif stres endekslerinde ilerleyici bir artış ile ilişkilendirilmiştir. Hafif hipergliseminin eşlik ettiği prediyabetli denekler, mitofaji ile ilgili belirteçlerde ve mitokondriyal kütlede adaptif bir artış sergilerken, Tip 2 DM'li hastalarda bu belirteçlerin ve mitokondriyal kütlede azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca, prediyabetik grupta arttırılmış mitofaji, transmisyon elektron mikroskopik çalışmalarında

azalmış mitokondriyal hasar ile ilişkilendirilmiştir. Diyabetik bireylerde artmış mitokondriyal hasara karşın; prediyabetlilerde oksidatif stresin savunma mekanizması olarak mitofajiye karşılık öncelikle mitokondriyal kütlede adaptif bir artış olmaktadır. Biz de prediyabet grubunda kontrol grubuna göre oksidatif stres göstergesi TOS ve OSI’de istatistiksel anlamlı bir artış saptamazken oluşan oksidatif strese bağlı olarak TAS arttığını saptadık.

Klisic ve ark. (108) prediyabet ve aşkar tip2 DM’li deneklerde serum endokan düzeylerini ve glukoregülasyonla ilişkili Dislipidemi-Oksi-İnflamasyon (DOI) skorunu hesaplayarak dislipidemi, oksidatif stres ve inflamasyonu birlikte değerlendirmişlerdir. Prediyabetli 59 birey, Tip 2 DM’li 102 hasta ve 117 kişiden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada tip 2 DM grubunda serum endokan düzeyleri kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunurken; Tip 2 DM grubunun ve prediyabetik grubun endokan seviyeleri beklenenin aksine benzer saptanmıştır. Benzer endokan seviyelerinin tip 2 DM hastalarının antidiyabetik ilaç kullanımına bağlı olabileceğini öne sürmüşlerdir. Çalışmamızda oksidatif stres göstergesi olarak TOS ve OSI bakılmıştır ancak bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda prediyabet grupta kontrol gruba göre oksidatif stres belirteçleri yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Klisic ve ark.’nın seçmiş oldukları prediyabet hastalarında hipertansiyon, hiperlipidemi ve buna bağlı ilaç kullanımı mevcut olup oksidatif stres oluşumunun hafif hiperglisemi pikine bağlı olup olmadığı ayırımı yapılamamaktadır.

Su ve ark. (109), prediyabet hastalarında oksidatif stresi ve bozulmuş endotelial fonksiyon bozukluğunun olup olmadığını saptamayı amaçladıkları çalışmalarında 44 tip 2 DM’li hasta, 45 bozulmuş açlık glukozu olan, 44 bozulmuş glukoz toleransı olan ve 46 kontrol grubu üzerinde çalışmışlardır. Hastalara arter akış aracılı dilatasyon (FMD) ve 75 g oral glikoz tolerans testi uygulandıktan sonra plazma malondialdehit (MDA) ve süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi ölçülmüştür. Diyabetli ve prediyabetli hastalarda kontrol gruba göre plazma MDA konsantrasyonu daha yüksek saptarlarken, kontrol grubuna göre daha düşük plazma SOD aktivitesi bulunmuştur. FMD, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anormal karbonhidrat metabolizması olan denek gruplarında önemli ölçüde düşüktür. Sonuç olarak prediyabet gruplarında endotelial disfonksiyon ve artmış oksidatif strese bağlı endotel hasarı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Anlatılmak istendiği üzere yapılan çalışmalarda oksidatif

stres ve antioksidanlarla ilgili çok sayıda belirteçler kullanılmaktadır. Bu nedenle standarize edilmiş ve uluslararası kabul görmüş oksidatif ve antioksidatif belirteçlere ihtiyaç vardır.

Zare-Mirzaie ve ark. (110) çalışmasında, hemoglobin A1c(HbA1c) %6,5'in altında ve üzerinde olan bireylerde toplam antioksidan kapasiteyi (TAC) ve bunun D vitamini düzeyleri ile ilişkisini değerlendirmişlerdir. Diyabetli grupta (HbA1c>%6.5) HbA1c %6,5'in altında olan gruba kıyasla hem TAC hem de D vitamini düzeyleri anlamlı olarak daha düşük saptanmış böylece diyabetli hastalarda TAC ve D vitamini düzeylerinin hipergliseminin oluşturduğu oksidatif strese bağlı olabileceği öne sürülmüştür (95). Çalışmamızla benzer olarak total antioksidan kapasitenin ölçümü yapılmış olmasına karşı total oksidan kapasiteyi ölçmedikleri için oksidatif stres hakkında net bir bilgi verilmemektedir.

Agarwal ve ark. (111) çalışmasında, serum interlökin-6 (IL-6), miyeloperoksidaz (MPO) ve idrar mikroalbüminini (MA) kullanarak oksidatif stres ve inflamasyonu ve bunların açlık plazma glukoz ile korelasyonunu değerlendirerek prediyabet hastalarının koroner arter hastalık riskini araştırmışlardır. Çalışma sonucunda prediyabet grubunda ortalama serum IL-6, MPO ve üriner MA düzeyleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve prediyabetlilerde inflamasyon ve oksidatif stresin yüksek olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda prediyabetlilerde inflamasyon belirteci olarak CRP bakılmıştır ve kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek saptanırken oksidatif stres belirteci olarak TOS ve OSI kontrol grubuna göre yüksek çıkmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yani inflamasyon yönünde benzer sonuç bulurken oksidatif stres açısından benzer bir sonuç bulunamamıştır. Bunu sebebi de farklı biyobelirteçlerin kullanılmasından kaynaklı olabilir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Diyabet ve komplikasyonları dünya üzerinde sık karşılaşılan bir sağlık sorunu olmakla beraber komplikasyon riskinin erken tespiti hekimlerin tedavide erken davranmasını sağlayabileceği gibi, bu durumun ülke ekonomilerine getireceği yükün hafiflemesini de sağlayabilir. Bu açıdan prediyabet hastalarda oksidatif stresi (prediyabet komplikasyonları anlamında) öngören moleküllere yönelik çalışmalar son dönemde artış göstermektedir. Çalışmamız, prediyabet ve kontrol grubu arasında yapılmış olup, çalışmamıza dahil olan 160 bireyde 8 saatlik açlık sonrası oksidatif stresi düzeyini saptamak amacıyla TOS, antioksidan düzeyi saptamak için TAS düzeyi ölçülmüş ve OSİ değeri hesaplanmıştır. Çalışmamızda kullandığımız antioksidan belirteç olan TAS değeri prediyabet hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Prediyabetlilerde artmış oksidatif stresi vücut normal seviyelerde tutmak için antioksidatif düzeyi artırıyor olabilir düşüncesini doğurmuştur.

Prediyabetik dönemde de diyet ve hayat tarzı değişikliğinin yanında daha erken farmakolojik tedavinin başlanması gerektiğini düşünmekteyiz. Böylece ileri safhada gelişebilecek diyabet ve buna bağlı komplikasyonlar ve mortalite azaltılabilir ve de morbidite iyileştirilebilir. Hasta ve klinisyen için sağlayabileceği avantajların yanında, sağlık giderlerin azaltılmasıyla ülke ekonomisine yansıyabilecek iyileştirmeler de görülebilir. Bu endeksleri değerlendiren daha büyük örneklemler belki de çok merkezli ve standarize edilmiş ve uluslararası kabul görmüş oksidatif ve antioksidatif belirteçlerle yapılmış daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

6. ÖZET

AMAÇ: Gelişmiş ülkelerde yetişkinlerin üçte birinden fazlasının prediyabet hastası olduğu öngörülmektedir. Prediyabet kardiyak risk, morbidite ve mortalite ile ilişkilendirildiği için erken teşhisin önemi artmaktadır. Prediyabet ilişkili komplikasyonların mekanizması ise henüz netlik kazanmamıştır. Oksidatif stres de suçlanan mekanizmalardan biridir. Çalışmamızdaki amaç prediyabetik bireylerde oksidan ve antioksidan düzeylerini değerlendirmek ve böylece hafif hipergliseminin oluşturduğu oksidatif stresi değerlendirmektir.

GEREÇ-YÖNTEM: Çalışmamıza prediyabet grubundan 80 hasta ve sağlıklı kontrol grubundan 80 kişi olmak üzere toplam 160 kişi dahil edildi. Her iki grubun da 8 saat açlık sonrası serum örnekleri alındı. Hastalardan alınan örneklerde C-Reaktiv Protein (CRP) ve diğer biyokimyasal belirteçlerle birlikte Total Oksidan Düzey (TOS), Total Antioksidan Düzey (TAS) ölçüldü ve Oksidatif Stres İndeksi (OSI) hesaplandı ve veriler sağlıklı bireylerle karşılaştırıldı.

BULGULAR: Prediyabet grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre oksidatif stres göstergesi TOS ve OSI’de istatistiksel anlamlı bir artış saptanmazken (sırasıyla p değeri: 0,44 ve 0,88) tam tersine antioksidan gösterge olan TAS artışı gösterildi ($p = 0,001$). Ayrıca sağlıklı bireylere kıyasla prediyabetik grupta inflamatuvar belirteç olan CRP istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı ($p = 0,001$).

SONUÇ: Prediyabetik bireylerde oksidatif stres artışının yanı sıra total antioksidan status da artış göstermektedir. Bu durum vücudun kompensatuvar mekanizması gibi değerlendirilebilir. Bu nedenle prediyabetik dönemde yakalanıp tedavi edilen bireylerde ilerleyen safhalarda komplikasyon gelişimi engellenmiş olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Prediyabet, oksidatif stres, TAS, TOS, OSI.

İletişim: Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı / Yozgat, 66200

7. SUMMARY

OBJECTIVE: It is estimated that more than one third of adults in developed countries have prediabetes. As prediabetes is associated with cardiac risk, morbidity and mortality, the importance of early diagnosis is increasing. The mechanism of prediabetes-related complications has not yet been clarified. Oxidative stress is also one of the implicated mechanisms. The aim of our study is to evaluate the oxidant and antioxidant levels in prediabetic individuals and thus to evaluate the oxidative stress caused by mild hyperglycemia.

MATERIAL-METHODS: A total of 160 people, 80 patients from the prediabetes group and 80 people from the healthy control group, were included in our study. Serum samples were taken from both groups after 8 hours of fasting. In the samples taken from the patients, Total Oxidant Level (TOS), Total Antioxidant Level (TAS) were measured together with C-Reactive Protein (CRP) and other biochemical markers, and Oxidative Stress Index (OSI) was calculated and the data were compared with healthy individuals.

RESULTS: While there was no statistically significant increase in the oxidative stress indicator TOS and OSI in the prediabetes group compared to the healthy control group (p value: 0.44 and 0.88, respectively), on the contrary, an increase in the antioxidant indicator TAS was shown (p = 0.001). In addition, CRP, an inflammatory marker, was found to be statistically significantly higher in the prediabetic group compared to healthy individuals (p = 0.001).

CONCLUSION: In addition to the increase in oxidative stress in prediabetic individuals, total antioxidant status also increases. This situation can be evaluated as the body's compensatory mechanism. For this reason, the development of complications in the later stages will be prevented in individuals who are caught and treated in the prediabetic period.

Keywords: Prediabetes, oxidative stress, TAS, TOS, OSI.

Contact: Bozok University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine / Yozgat, 66200



8. KAYNAKLAR

- 1- American Diabetes Association, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2014;37: 81-90. doi:10.2337/dc14-s081
- 2- Balion CM, Raina PS, Gerstein HC et al. Reproducibility of impaired glucose tolerance (IGT) and impaired fasting glucose (IFG) classification: a systematic review. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45: 1180-5
- 3- Larry A. Tucker Limited Agreement between Classifications of Diabetes and Prediabetes Resulting from the OGTT, Hemoglobin A1c, and Fasting Glucose Tests in 7412 U.S. Adults *Journal Clinical Medicine*. 2020 Jul; 9(7): 2207.
- 4- Bergman M, Manco M, Sesti G, Dankner R, Pareek M, Jagannathan R, Chetrit A, Abdul-Ghani M, Buysschaert M, Olsen MH, Nilsson PM, Medina JL, Roth J, Groop L, Del Prato S, Raz I, Ceriello A. Petition to replace current OGTT criteria for diagnosing prediabetes with the 1-hour post-load plasma glucose ≥ 155 mg/dl (8.6 mmol/L). *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 Dec;146:18-33. doi: 10.1016/j.diabres.2018.09.017. Epub 2018 Sep 28. PMID: 30273707.
- 5- Hage M, Janot C, Salenave S, Chanson P, Kamenický P. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Etiology and outcome of acromegaly in patients with a paradoxical GH response to glucose. *Eur J Endocrinol*. 2021 May 10;184(6):R261-R268. doi: 10.1530/EJE-20-1448. PMID: 33830942.
- 6- Nilgün A, Aylin S, Cemile K. Diabetes mellitus ve oksidatif stres. *Turkish Journal of Biochemistry*, 2006;31(2):s.51-56
- 7- Ramazan M. Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidan etkisi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 7(3): 30-39.
- 8- Dos Santos JM, Tewari S, Mendes RH. The Role of Oxidative Stress in the Development of Diabetes Mellitus and Its Complications. *J Diabetes Res*. 2019;2019:4189813. Published 2019 May 5. doi:10.1155/2019/4189813
- 9- Sinha N, Dabla PK. Oxidative stress and antioxidants in hypertension-a current review. *Curr Hypertens Rev*. 2015;11(2):132-42. doi: 10.2174/1573402111666150529130922. PMID: 26022210.
- 10- Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004; 114: 1752-1761
- 11- Meigs JB, Larson MG, Fox CS, Keaney JF, Vasan RS, Benjamin EJ. Association of oxidative stress, insulin resistance, and diabetes risk phenotypes: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care* 2007; 30: 2529-2535

- 12- Vacca M, Di Eusanio M, Cariello M, et al. Integrative miRNA and whole-genome analyses of epicardial adipose tissue in patients with coronary atherosclerosis. *Cardio-vasc Res* 2016; 109: 228-239
- 13- Mainous AG 3rd, Tanner RJ, Baker R. Prediabetes Diagnosis and Treatment in Primary Care. *J Am Board Fam Med*. 2016 Mar-Apr;29(2):283-5. doi: 10.3122/jabfm.2016.02.150252. PMID: 26957387.
- 14- Davies MJ, Raymond NT, Day JL, Hales C, Burden AC: Impaired glucose tolerance and fasting hyperglycaemia have different characteristics. *Diabet Med*.
- 15- Türk Diyabet Vakfı Prediyabet Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2020
- 16- Faerch K, Borch-Johnsen K, Holst JJ, Vaag A. Pathophysiology and aetiology of impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance: does it matter for prevention and treatment of type 2 diabetes? *Diabetologia*. 2009 Sep; 52 (9): 1714-23
- 17- Abdul-Ghani M, DeFronzo RA, Jayyousi A. Prediabetes and risk of diabetes and associated complications: impaired fasting glucose versus impaired glucose tolerance: does it matter? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2016, 19: 394-399.
- 18- Schaefer C, Biermann T, Schroeder M, Fuhrhop I, Niemeier A, Rütther W, Algenstaedt P, Hansen-Algenstaedt N. Early microvascular complications of prediabetes in mice with impaired glucose tolerance and dyslipidemia. *Acta Diabetol*. 1:19-27., 2010;47 Suppl.
- 19- Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, Cavan D, Shaw JE, Makaroff LE. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;128:40–50
- 20- Satman I, Yilmaz T, Sengül A et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP) *Diabetes Care* 2002; 25: 1551-6
- 21- Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, Karsidag K, Genc S, Telci A, Canbaz B, Turker F, Yilmaz T, Cakir B, Tuomilehto J; TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013 Feb; 28 (2): 169-80.
- 22- Edwards CM, Cusi K. Prediabetes: A Worldwide Epidemic. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2016 Dec;45(4):751-764. doi: 10.1016/j.ecl.2016.06.007. Epub 2016 Oct 2. PMID: 27823603.
- 23- Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1999 Sep;104(6):787-94. doi: 10.1172/JCI7231. PMID: 10491414; PMCID: PMC408438.

- 24- Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, et al. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988-2006. *Diabetes Care*. 2010;33(3):562-568. doi:10.2337/dc09-1524
- 25- Türk Diyabet Vakfı. Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2021
- 26- Fauci, A.S., et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th Edition. USA: Mc Graw Hill. 2008. 2275-2310
- 27- Wang Q, Zhang X, Fang L, Guan Q, Guan L, Li Q. Prevalence, awareness, treatment and control of diabetes mellitus among middle-aged and elderly people in a rural Chinese population: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2018;13(6):e0198343. Published 2018 Jun 1. doi:10.1371/journal.pone.0198343
- 28- Satman, İlhan, and TURDEP-II Çalışma Grubu. "TÜRKİYE DİYABET, HİPERTANSİYON, OBEZİTE VE ENDOKRİNOLOJİK HASTALIKLAR PREVALANS ÇALIŞMASI (TURDEP-II) SONUÇLARI." (2011).
- 29- Maraschin Jde F, Murussi N, Witter V, Silveiro SP. Diabetes mellitus classification. *Arq Bras Cardiol*. 2010 Aug;95(2):e40-6. English, Portuguese. doi: 10.1590/s0066-782x2010001200025. PMID: 20857049.
- 30- Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2017
- 31- Pandey A, Chawla S, Guchhait P. Type-2 diabetes: Current understanding and future perspectives. *IUBMB Life*. 2015 Jul;67(7):506-13. doi: 10.1002/iub.1396. Epub 2015 Jul 15. PMID: 26177573.
- 32- American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetesd 2020.
- 33- TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. TEMD. 2018
- 34- Laur N, Kinscherf R, Pomytkin K, Kaiser L, Knes O, Deigner HP. ICP-MS trace element analysis in serum and whole blood. *PLoS One*. 2020;15(5):e0233357. Published 2020 May 20. doi:10.1371/journal.pone.0233357
- 35- Karafakoğlu YS. Tütün çalışanlarında oksidan - antioksidan durum. *The Medical Journal of Kocatepe*,2004;5:7-10.
- 36- Jia, Xiuying, Hangjun Zhang ve Xiaoxu Liu. "Düşük seviyelerde kadmiyum maruziyeti, Oujang renkli ortak sazan *Cyprinus carpio* var. color'un karaciğerinde DNA hasarına ve oksidatif strese neden olur." *Balık fizyolojisi ve biyokimyası* 37.1 (2011): 97-103.
- 37- Aslankoç R, Demirci D, İnan Ü, Yıldız M, Öztürk A, Çetin M, Savran EŞ, Yılmaz B. The Role Of Antioxidant Enzymes İn Oxidative Stress - Superoxide Dismutase (Sod), Catalase (Cat) And Glutathione Peroxidase (Gpx). *Med J SDU* 2019; 26(3): 362-369.

- 38- Aktaş, Ahmet. "Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında (NAYKH) oksidan ve antioksidan düzeylerinin değerlendirilmesi." (2017).
- 39- Miranda-Vilela AL, Alves PC, Akimoto AK, et al. Gene polymorphisms against DNA damage induced by hydrogen peroxide in leukocytes of healthy humans through comet assay: a quasi-experimental study. *Environ Health*. 2010;9:21. Published 2010 May 5. doi:10.1186/1476-069X-9-21
- 40- Karabulut, H. & Gülay, M. Ş. (2016). ANTİOKSİDANLAR . Veterinary Journal of Mehmet Akif Ersoy University , 1 (1) , 65-76 . DOI: 10.24880/maeuofd.260790
- 41- Thomas MJ. The role of free radicals and antioxidants: How do we know that they are working? *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 1995;(35): 21-29
- 42- Petruzzelli S, Puntoni R, Mimotti P, Pulerà N, Baliva F, Fornai E, Giuntini C. Plasma 3-nitrotyrosine in cigarette smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Dec;156(6):1902-7. doi: 10.1164/ajrccm.156.6.9702075. PMID: 9412573.
- 43- Yeh CC, Hou MF, Tsai SM, Lin SK, Hsiao JK, Huang JC, Wang LH, Wu SH, Hou LA, Ma H, Tsai LY. Superoxide anion radical, lipid peroxides and antioxidant status in the blood of patients with breast cancer. *Clin Chim Acta*. 2005 Nov;361(1-2):104-11. doi: 10.1016/j.cccn.2005.05.002. PMID: 16009358.
- 44- Ray PD, Huang BW, Tsui Y. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling. *Cell Signal*. 2012 May;24(5):981-90. doi: 10.1016/j.cellsig.2012.01.008. Epub 2012 Jan 20. PMID: 22286106; PMCID: PMC3454471.
- 45- Zengin, Gökhan. "Türkiyede yayılış gösteren bazı Asphodeline rchb.(Liliaceae) taksonlarının antioksidan özelliklerinin incelenmesi." (2015).
- 46- Sies H. Hydrogen peroxide as a central redox signaling molecule in physiological oxidative stress: Oxidative eustress. *Redox Biol*. 2017 Apr;11:613-619. doi: 10.1016/j.redox.2016.12.035. Epub 2017 Jan 5. PMID: 28110218; PMCID: PMC5256672.
- 47- Karabulut AB. Hepatit b'li hastalarda eritrosit ve lenfosit antioksidan enzimler, nitrik oksit düzeyleri ve plazma stokinleri, Doktora Tezi, İnönü Üniversitesi, Malatya, 2001.
- 48- Çaylak, E. (2011). Hayvan ve bitkilerde oksidatif stres ile antioksidanlar. *Tıp Araştırmaları Dergisi*, 9(1), 73-83.
- 49- Fırat S. Kobaylarda radyasyonla oluşan akciğer hasarında doku glutatyon, glutatyon peroksidaz, glutatyon- s-transferaz düzeyleri ve n-asetil sistein'in bu sistem üzerindeki etkisi. Uzmanlık Tezi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, 1997.

- 50- Forman HJ, Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy [published correction appears in *Nat Rev Drug Discov.* 2021 Aug;20(8):652]. *Nat Rev Drug Discov.* 2021;20(9):689-709. doi:10.1038/s41573-021-00233-1
- 51- Redanz S, Cheng X, Giacaman RA, Pfeifer CS, Merritt J, Kreth J. Live and let die: Hydrogen peroxide production by the commensal flora and its role in maintaining a symbiotic microbiome. *Mol Oral Microbiol.* 2018;33(5):337-352. doi:10.1111/omi.12231
- 52- Das S, da Silva CJ, Silva MM, et al. Highly functionalized piperidines: Free radical scavenging, anticancer activity, DNA interaction and correlation with biological activity. *J Adv Res.* 2017;9:51-61. Published 2017 Oct 31. doi:10.1016/j.jare.2017.10.010
- 53- Tekkes Y. Streptozotisin ile diabet oluşturulmuş farelerde aspirin ve e vitamininin dokularda lipid peroksidasyonu ve antioksidan sisteme etkisinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Kahramanmaraş; Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Fen bilimleri Enstitüsü, 2006.
- 54- Conrad M, Kagan VE, Bayir H, et al. Regulation of lipid peroxidation and ferroptosis in diverse species. *Genes Dev.* 2018;32(9-10):602-619. doi:10.1101/gad.314674.118
- 55- Ripine JE, Bast A, Lankharst. Lipids I, and The Oxidative Strees Study Graup: Oxidative strees in chronic obstructive pulmorary disease. *J. Respir Crit Care Med.* 1997; 156(26): 341–347
- 56- Hauck AK, Huang Y, Hertzell AV, Bernlohr DA. Adipose oxidative stress and protein carbonylation. *J Biol Chem.* 2019;294(4):1083-1088. doi:10.1074/jbc.R118.003214
- 57- Avezov K, Aizenbud D, Lavie L. Intermittent Hypoxia Induced Formation of "Endothelial Cell-Colony Forming Units (EC-CFUs)" Is Affected by ROS and Oxidative Stress. *Front Neurol.* 2018;9:447. Published 2018 Jun 14. doi:10.3389/fneur.2018.00447
- 58- Bagheri P, Hoang K, Fung AA, Hussain S, Shi L. Visualizing Cancer Cell Metabolic Dynamics Regulated With Aromatic Amino Acids Using DO-SRS and 2PEF Microscopy. *Front Mol Biosci.* 2021;8:779702. Published 2021 Dec 15. doi:10.3389/fmolb.2021.779702
- 59- Pohl EE, Jovanovic O. The Role of Phosphatidylethanolamine Adducts in Modification of the Activity of Membrane Proteins under Oxidative Stress. *Molecules.* 2019;24(24):4545. Published 2019 Dec 12. doi:10.3390/molecules24244545
- 60- Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *The Lancet.* 1994;344(8924):721-724.
- 61- Abdelrazzak AB, O'Neill P, Hill MA. Influence of ionizing radiation and cell density on the kinetics of autocrine destruction and intercellular induction of apoptosis in precancer-

- rous cells. *Sci Rep*. 2022;12(1):7150. Published 2022 May 3. doi:10.1038/s41598-022-11253-1
- 62- Dai J, Gao K, Yao T, Lu H, Zhou C, Guo M, Dai S, Wang L, Xu H, Tian B, Hua Y, Zhao Y. Late embryogenesis abundant group3 protein (DrLEA3) is involved in antioxidant in the extremophilic bacterium *Deinococcus radiodurans*. *Microbiol Res*. 2020 Nov;240:126559. doi: 10.1016/j.micres.2020.126559. Epub 2020 Jul 22. PMID: 32721821.
 - 63- Abbotts R, Wilson DM 3rd. Coordination of DNA single strand break repair. *Free Radic Biol Med*. 2017;107:228-244. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2016.11.039
 - 64- Mihailović M, Dinić S, Arambašić Jovanović J, Uskoković A, Grdović N, Vidaković M. The Influence of Plant Extracts and Phytoconstituents on Antioxidant Enzymes Activity and Gene Expression in the Prevention and Treatment of Impaired Glucose Homeostasis and Diabetes Complications. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(3):480. Published 2021 Mar 18. doi:10.3390/antiox10030480
 - 65- Kang Q, Yang C. Oxidative stress and diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. *Redox Biol*. 2020;37:101799. doi:10.1016/j.redox.2020.101799
 - 66- Karabulut, Hayrullah, and Mehmet Şükrü Gülay. "Antioksidanlar." *Veterinary Journal of Mehmet Akif Ersoy University* 1.1 (2016): 65-76.
 - 67- Agarwal P, Bagewadi A, Keluskar V, Vinuth DP. Superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and catalase antioxidant enzymes in chronic tobacco smokers and chewers: A case-control study. *Indian J Dent Res*. 2019 Mar-Apr;30(2):219-225. doi: 10.4103/ijdr.IJDR_268_12. PMID: 31169153.
 - 68- Huang JQ, Zhou JC, Wu YY, Ren FZ, Lei XG. Role of glutathione peroxidase 1 in glucose and lipid metabolism-related diseases. *Free Radic Biol Med*. 2018;127:108-115. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2018.05.077
 - 69- Zhao MX, Wen JL, Wang L, Wang XP, Chen TS. Intracellular catalase activity instead of glutathione level dominates the resistance of cells to reactive oxygen species. *Cell Stress Chaperones*. 2019;24(3):609-619. doi:10.1007/s12192-019-00993-1
 - 70- Ulakoğlu, E. Z., Gümüştas, M. K., Belce, A., Altuğ, T., Kökoğlu, E., 1998. Strese bağlı mide mukozası hasarında endojen glutatyon tüketiminin enerji metabolizması ile ilişkisi, *Cerahpasa J.Med.*, 29(3): 127-131
 - 71- Vergnano M, Mockenhaupt M, Benzian-Olsson N, et al. Loss-of-Function Myeloperoxidase Mutations Are Associated with Increased Neutrophil Counts and Pustular Skin Disease [published correction appears in *Am J Hum Genet*. 2021 Apr 1;108(4):757]. *Am J Hum Genet*. 2020;107(3):539-543. doi:10.1016/j.ajhg.2020.06.020

- 72- Kılınç K., Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. Temel Tıptan Kliniği. Hacettepe Tıp Derg., 2002; 33(2):110-118.
- 73- Huang, Han-Yao, et al. "Effects of vitamin C and vitamin E on in vivo lipid peroxidation: results of a randomized controlled trial." *The American journal of clinical nutrition* 76.3 (2002): 549-555.
- 74- Chen, Q., et al. "Vitamin C enhances phagocytosis of necrotic trophoblasts by endothelial cells and protects the phagocytosing endothelial cells from activation." *Placenta* 30.2 (2009): 163-168.
- 75- Lesmana R, Felia Yusuf I, Goenawan H, et al. Low Dose of β -Carotene Regulates Inflammation, Reduces Caspase Signaling, and Correlates with Autophagy Activation in Cardiomyoblast Cell Lines. *Med Sci Monit Basic Res.* 2020;26:e928648. Published 2020 Dec 28. doi:10.12659/MSMBR.928648 Yang CS, Luo P, Zeng Z, Wang H, Malafa M, Suh N. Vitamin E and cancer prevention: Studies with different forms of tocopherols and tocotrienols. *Mol Carcinog.* 2020;59(4):365-389. doi:10.1002/mc.23160
- 76- HATA, T., HASHIMOTO, M., MANABE, A., AOKI, S., IIDA, K., MASUMURA, S. (1998). Maternal and fetal nitric oxide synthesis is decreased in pregnancies with small for gestational age infants. *Hum Reprod*;13:1070- 1073.
- 77- HALLIWEL, B. (1991). Reactive Oxygen Species in Living Systems: Biochemistry and Role in Human Disease. *Am J Med*;91:14 22
- 78- ALTUNIŞIK, Nihal, and Dursun Türkmen. "Alopesi areatalı hastalarda serum bilirubin, ürik asit ve albumin düzeyleri." *Ege Tıp Dergisi* 59.1 (2020): 1-6.
- 79- Cumurcu BE, Ozyurt H, Etikan I, Demir S, Karlidag R. Total antioxidant capacity and total oxidant status in patients with major depression: impact of antidepressant treatment. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2009 Oct;63(5):639-45. doi: 10.1111/j.1440-1819.2009.02004.x. Epub 2009 Aug 10. PMID: 19674383.
- 80- Klisic, A., et al. "Total oxidant status and oxidative stress index as indicators of increased Reynolds Risk Score in postmenopausal women." *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 24.19 (2020): 10126-33.
- 81- Rosety-Rodriguez M, Bernardi M, Elosegui S, Rosety I, Diaz AJ, Rosety MA, Brenes F, Oliva-Pascual-Vaca A, Alvero-Cruz JR, Ordonez FJ. A Short-Term Resistance Training Circuit Improved Antioxidants in Sedentary Adults with Down Syndrome. *Oxid Med Cell Longev.* 2021 Jan 19;2021:8811153. doi: 10.1155/2021/8811153. PMID: 33532037; PMCID: PMC7840230.
- 82- Nogueira FN, Romero AC, Pedrosa MDS, Ibuki FK, Bergamaschi CT. Oxidative stress and the antioxidant system in salivary glands of rats with experimental chronic kidney disease. *Arch Oral Biol.* 2020 May;113:104709. doi: 10.1016/j.archoralbio.2020.104709. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32222491.

- 83- Olszewska E, Rogalska J, Brzóska MM. The Association of Oxidative Stress in the Uvular Mucosa with Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Clinical Study. *J Clin Med*. 2021;10(5):1132. Published 2021 Mar 8. doi:10.3390/jcm10051132
- 84- Luc K, Schramm-Luc A, Guzik TJ, Mikolajczyk TP. Oxidative stress and inflammatory markers in prediabetes and diabetes. *J Physiol Pharmacol*. 2019 Dec;70(6). doi: 10.26402/jpp.2019.6.01. Epub 2020 Feb 19. PMID: 32084643.
- 85- Ardahanlı, İ. , Turan, Y. , Turan, E. & Aktaş, A. (2019). Evaluation of the myocardial performance index in prediabetic patients . *Cumhuriyet Medical Journal* , 41 (2) , 348-356 . DOI: 10.7197/223.vi.575050
- 86- Li J, Liu X, Fang Q, Ding M, Li C. Liraglutide attenuates atherosclerosis via inhibiting ER-induced macrophage derived microvesicles production in T2DM rats. *Diabetol Metab Syndr* 2017; 9: 94. doi: 10.1186/s13098-017-0289-y
- 87- Brannick B, Dagogo-Jack S. Prediabetes and Cardiovascular Disease: Pathophysiology and Interventions for Prevention and Risk Reduction. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018 Mar;47(1):33-50. doi: 10.1016/j.ecl.2017.10.001. PMID: 29407055; PMCID: PMC5806140.
- 88- Furukawa M, Onoue T, Kato K, Wada T, Shinohara Y, Kinoshita F, Goto M, Arima H, Tsushita K. Prediabetes is associated with proteinuria development but not with glomerular filtration rate decline: A longitudinal observational study. *Diabet Med*. 2021 Aug;38(8):e14607. doi: 10.1111/dme.14607. Epub 2021 Jun 6. PMID: 34031914; PMCID: PMC8361992.
- 89- Giacco F., Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circulation Research*. 2010;107(9):1058–1070. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.223545
- 90- Butkowski EG, Jelinek HF. Hyperglycaemia, oxidative stress and inflammatory markers. *Redox Rep*. 2017 Nov;22(6):257-264. doi: 10.1080/13510002.2016.1215643. Epub 2016 Sep 22. PMID: 28277069; PMCID: PMC6837501.
- 91- Delmastro MM, Piganelli JD. Oxidative stress and redox modulation potential in type 1 diabetes. *Clin Dev Immunol*. 2011;2011:593863. doi: 10.1155/2011/593863. Epub 2011 May 18. PMID: 21647409; PMCID: PMC3102468.
- 92- Tangvarasittichai S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2015 Apr 15;6(3):456-80. doi: 10.4239/wjd.v6.i3.456. PMID: 25897356; PMCID: PMC4398902.
- 93- Rani AJ, Mythili SV. Study on total antioxidant status in relation to oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Diagn Res*. 2014 Mar;8(3):108-10. doi: 10.7860/JCDR/2014/7603.4121. Epub 2014 Mar 15. PMID: 24783095; PMCID: PMC4003597.

- 94- Bansal N. Prediabetes diagnosis and treatment: A review. *World J Diabetes*. 2015 Mar 15;6(2):296-303. doi: 10.4239/wjd.v6.i2.296. PMID: 25789110; PMCID: PMC4360422
- 95- Wang Y, Yang M, Lee SG, Davis CG, Koo SI, Chun OK. Dietary total antioxidant capacity is associated with diet and plasma antioxidant status in healthy young adults. *J Acad Nutr Diet*. 2012 Oct;112(10):1626-35. doi: 10.1016/j.jand.2012.06.007. PMID: 23017573.
- 96- Nomiyama T, Tanaka Y, Piao L, Nagasaka K, Sakai K, Ogihara T, Nakajima K, Watada H, Kawamori R. The polymorphism of manganese superoxide dismutase is associated with diabetic nephropathy in Japanese type 2 diabetic patients. *J Hum Genet*. 2003;48(3):138-41. doi: 10.1007/s100380300021. PMID: 12624725.
- 97- Eligini S, Porro B, Werba JP, Capra N, Genovese S, Greco A, Cavalca V, Banfi C. Oxidative Stress and Arginine/Nitric Oxide Pathway in Red Blood Cells Derived from Patients with Prediabetes. *Biomedicines*. 2022; 10(a6):1407. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10061407>
- 98- Brahimaj A, Ligthart S, Ghanbari M, et al. Novel inflammatory markers for incident pre-diabetes and type 2 diabetes: the Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol* 2017; 32: 217-226.
- 99- Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001; 286: 327-334.
- 100- Grossmann V, Schmitt VH, Zeller T, et al. Profile of the immune and inflammatory response in individuals with prediabetes and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38: 1356-1364.
- 101- Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Bonadonna RC, Muggeo M, Study B. Carotid atherosclerosis and coronary heart disease in the metabolic syndrome: prospective data from the bruneck study. *Diabetes Care*. 2003;26(4):1251
- 102- Stacey RB, Leaverton P, Schocken D. Prediabetes and the association with unrecognized myocardial infarction in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *American Heart Journal* 2015;170(5):923–8.
- 103- Yıldırım T, Göçmen Y, Ozan ZT, Börekçi E, Turan E, Aral Y. The effect of hyperglycemic peak induced by oral glucose tolerance test on the oxidant and antioxidant levels. *Turkish Journal of Medical Science*. (2019) 49: 1742-1747.
- 104- Eligini S, Porro B, Werba JP, Capra N, Genovese S, Greco A, Cavalca V, Banfi C. Oxidative Stress and Arginine/Nitric Oxide Pathway in Red Blood Cells Derived from Patients with Prediabetes. *Biomedicines*. 2022; 10(a6):1407. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10061407>
- 105- Styskal J, Van Remmen H, Richardson A, Salmon AB. Oxidative stress and diabetes: what can we learn about insulin resistance from antioxidant mutant mouse models? *Free*

- Radic Biol Med. 2012 Jan 1;52(1):46-58. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.10.441. Epub 2011 Oct 20. PMID: 22056908; PMCID: PMC3249484.
- 106- Zamani-Ahari U, Zamani-Ahari S, Fardi-Azar Z, Falsafi P, Ghanizadeh M. Comparison of Total Antioxidant Capacity of Saliva in Women with Gestational diabetes mellitus and Non-diabetic Pregnant Women. *J Clin Exp Dent*. 2017 Nov 1;9(11):e1282-e1286. doi: 10.4317/jced.53845. PMID: 29302278; PMCID: PMC5741839.
 - 107- Bhansali S, Bhansali A, Walia R, Saikia UN, Dhawan V. Alterations in Mitochondrial Oxidative Stress and Mitophagy in Subjects with Prediabetes and Type 2 Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017 Dec 15;8:347. doi: 10.3389/fendo.2017.00347. PMID: 29326655; PMCID: PMC5737033.
 - 108- Klisic A, Kavaric N, Stanisic V, Vujcic S, Spasojevic-Kalimanovska V, Ninic A, Kotur-Stevuljevic J. Endocan and a novel score for dyslipidemia, oxidative stress and inflammation (DOI score) are independently correlated with glycated hemoglobin (HbA_{1c}) in patients with prediabetes and type 2 diabetes. *Arch Med Sci*. 2019 Aug 27;16(1):42-50. doi: 10.5114/aoms.2019.87541. PMID: 32051704; PMCID: PMC6963142.
 - 109- Su Y, Liu XM, Sun YM, Jin HB, Fu R, Wang YY, Wu Y, Luan Y. The relationship between endothelial dysfunction and oxidative stress in diabetes and prediabetes. *Int J Clin Pract*. 2008 Jun;62(6):877-82. doi: 10.1111/j.1742-1241.2008.01776.x. PMID: 18479281.
 - 110- Zare-Mirzaie A, Kazeminezhad B, Akbari Ghouchani M. The Correlation Between Serum Vitamin D Level and Total Antioxidant Capacity in Diabetic and Non-diabetic Subjects in Iran. *Iran J Pathol*. 2018 Spring;13(2):212-219. Epub 2018 Jul 17. PMID: 30697292; PMCID: PMC6339496.
 - 111- Agarwal A, Hegde A, Yadav C, Ahmad A, Manjrekar PA, Srikantiah RM. Assessment of oxidative stress and inflammation in prediabetes-A hospital based cross-sectional study. *Diabetes Metab Syndr*. 2016 Apr-Jun;10(2 Suppl 1):S123-6. doi: 10.1016/j.dsx.2016.03.009. Epub 2016 Mar 14. PMID: 27016886.