

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

**TİP-2 DIABETES MELLITUS VE DEMANS
HASTALARINDA SERUM VISİNİN LIKE PROTEİN-1
DÜZEYLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. DERDA GÖKÇE**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İLHAN YETKİN**

**ANKARA
ARALIK 2015**

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

**TİP-2 DIABETES MELLITUS VE DEMANS
HASTALARINDA SERUM VISİNİN LIKE PROTEİN-1
DÜZEYLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. DERDA GÖKÇE**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İLHAN YETKİN**

**ANKARA
ARALIK 2015**

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAV TUTANAĞI

Adı Soyadı	Derda GÖKÇE
Baba Adı	Mehmet
Doğum Yeri/Tarihi	Dörtyol/ 16.08.1986
Diploma Tarihi/Diploma No	28.06.2010/ 10-392-105
Mezun Olduğu Fakülte	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (İngilizce)
İhtisas Yaptığı Ana Bilim Dalı/Bilim Dalı	İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı
İhtisas Süresi	4 yıl
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Tip-2 Diabetes Mellitus ve Demans Hastalarında Serum Visinin Like Protein-1 Düzeyleri

TEZ SAVUNMA TARİHİ: 28.12.2015

JÜRİ KARARI: Dr. Derda GÖKÇE'nin yukarıda başlığı yazılı tezi komisyonumuzca incelenmiş ve yapılan tez sınavında başarılı bulunmuştur.

JÜRİ ÜYELERİ:


TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. İlhan YETKİN

ÜYE

Doç. Dr. Alev ALTINOVA

ÜYE

Prof. Dr. Mustafa CANKURTARAN

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık tezimi hazırlama sürecinde bilgi ve deneyimi ile bana yol gösteren tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. İlhan Yetkin'e;

Katkılarından dolayı Prof. Dr. Mustafa Cankurtaran ve Doç. Dr. Özlem Gülbahar'a;

Asistanlık sürecinde bana bilgi ve deneyimleriyle katkıda bulunan başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Musa Bali olmak üzere tüm diğer hocalarıma;

Bu zorlu süreçte ve asistanlık eğitimim boyunca, her türlü sıkıntıda bana destek olan ve her zaman minnettar olacağım, çok sevdiğim abi ve ablam; Uzm. Dr. Muhammet Cemal Kızılarıslanoğlu ve Uzm. Dr. Rana Tuna Doğrul'a;

En başta Dr. Tuncer Sel, Dr. Esra Kayacan ve Dr. Burak Dumludağ olmak üzere asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım ve en değerli anları paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma;

Can yoldaşlığına her zaman şükrettiğim çok sevdiğim eşim Selver Gökçe'ye;

Ve son olarak bugünlere gelmemde en büyük katkısı olan annem, babam ve kardeşlerime...

Teşekkür ederim

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar ve ŞEKİLLER	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 Diyabet Tanım, Epidemiyoloji Ve Sınıflama	4
2.2. Tip-2 Diyabet Etiyopatogenezi	7
2.2.1 Genetik Özellikler	7
2.2.2 İnsülin Salınımında Bozulma	8
2.2.3 İnsülin Direnci	9
2.2.4 Obezite.....	9
2.3 Tip-2 Diyabet Tanısı.....	10
2.4 Tip-2 Diyabet Tedavisi	12
2.5 Diyabetin Komplikasyonları.....	17
2.5.1 Diyabetik Retinopati.....	21
2.5.2 Diyabetik Nefropati	22
2.5.3 Diyabetik Nöropati	23
2.5.4 Makrovasküler Hastalık	24
2.5.5 Diyabetik Ayak.....	25
2.5.6 Diyabet Ve Demans.....	27
3. MATERYAL VE METOD	31
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇLAR	52
7. KAYNAKÇA.....	54
8. ÖZET	60
9. SUMMARY	62
10. ÖZGEÇMİŞ.....	64

KISALTMALAR

ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Trial
ACE	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ADA	American Diabetes Association
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation
AGE	İleri Glikozillenmiş Son Ürünler
AH	Alzheimer Hastalığı
AHA	American Heart Association
APG	Açlık Plazma Glukozu
ARB	Anjiyotensin Reseptör Blokörü
A β	Amiloid Beta
BM	Birleşmiş Milletler
BT	Bilgisayarlı Tomografi
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DM	Diabetes Mellitus
DPP-4	Dipeptidyl Peptidase-4
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GLP-1	Glucagon Like Peptide-1
GSK-3 β	Glikojen Sentaz Kinaz 3 Beta
IDE	İnsülin Degrading Enzyme
IDF	International Diabetes Federation
IL-6	İnterlökin 6
IRS-1	Insulin Receptor Substrate 1
KBB	Kan Beyin Bariyeri
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
MODY	Mature Onset Diabetes of Young

MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRSA	Metisiline Dirençli Staphylococcus Aerijs
MTNR1B	Melatonin Receptor 1 β
NPH	Neutral Protamine Hagedorn
OAD	Oral Antidiyabetik
OGTT	Oral Glukoz Tölerans Testi
SGLT-2	Sodium Glucose Cotransporter-2
SSS	Santral Sinir Sistemi
TEMD	Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği
TGF- β	Transforming Growth Factor Beta
TURDEP	Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması
TNF- α	Tumor Necrosis Factor Alpha
T1DM	Tip-1 Diabetes Mellitus
T2DM	Tip-2 Diyabetes Mellitus
UKPDS	The UK Prospective Diabetes Study
VILIP-1	Visinin Like Protein-1
VKİ	Vücut Kitle İndeksi

TABLÖLAR ve ŞEKİLLER

Tablo 1: Diyabet Mellitus Sınıflaması

Tablo 2: DM ve glukoz metabolizmasının diğerk bozukluklarında tanı kriterleri

Tablo 3: Diyabet riski yüksek bireyler

Tablo 4: Diyabet tedavisinde yapılması gerekenler

Tablo 5: Grupların frekans dağılımları

Tablo 6: Grupların demografik özellikleri

Tablo 7: Grupların biyokimyasal medyan değerkleri ve standart sapmaları

Tablo 8: Erkek ve kadınlarda VILIP-1 medyan değerkleri

Tablo 9: Parametrelerin medyan değerkleri ve standart sapmaları

Tablo 10: Kontrol Grubu ve T2DM’lerde VILIP-1 medyan değerkleri

Tablo 11 : Kontrol Grubu ve T2DM’lerde diyabet yılına göre medyan VILIP-1 düzeyleri

Tablo 12 : Kontrol Grubu ve T2DM’lerde diyabet yılına göre medyan VILIP-1 düzeyleri

Tablo 13: Metformin kullanan ve kullanmayan T2DM’lilerde VILIP-1 medyan değerkleri

Tablo 14: İnsülin kullanan ve kullanmayan T2DM’lilerde VILIP-1 medyan değerkleri

Tablo 15: Demansı olan ve olmayan diyabetik bireylerde medyan VILIP-1 değerkleri

Tablo 16: Alzheimer ve Vasküler Demanslı T2DM Hastalarında medyan VILIP-1 değerkleri

Tablo 17: Demansı olmayan diyabetikler ile sağlıklı kontrol grubu serum VILIP-1 düzeyleri

Tablo 18: Alzheimerlı diyabetikler ile sağlıklı gönüllülerin medyan VILIP-1 değerkleri

Tablo 19: Alzheimerlı diyabetikler ile demans görülmeyen diyabetiklerde VILIP-1 değerleri

Tablo 20: Spearman Korelasyon Analizi

Şekil 1: T2DM ilişkili kognitif bozukluğun patogenezi

Şekil 2: VILIP-1 moleküler yapısı

Şekil 3: VILIP-1 düzeyleri ve yaş parametreleri ile oluşturulan Spearman Korelasyon Analizi Grafiği

Şekil 4: VILIP-1 düzeyleri ve kreatinin parametreleri ile oluşturulan Spearman Korelasyon Analizi grafiği

Şekil 5: VILIP-1 düzeyleri ve VKİ parametreleri ile oluşturulan Spearman Korelasyon Analizi grafiği

Şekil 6: VILIP-1 düzeylerinin gruplara göre Box-Plot grafiği ile dağılımları

Şekil 7: Demans yılına göre serum VILIP-1 düzeylerinin Box-Plot grafiği

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM), insülinin mutlak eksikliği ya da etkisindeki kısmi eksiklik sonucu her zaman hiperglisemi ile seyreden, akut komplikasyonları ile ölüme sebep olabilen, kronik komplikasyonları ile yaşam kalitesini bozan, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozukluğudur. DM artık çağımızda komplikasyonları ile anılmaktadır. DM'un akut komplikasyonları; Hipoglisemi, Diyabetik Ketoasidoz, Hiperosmolar Non-Ketotik durum ve Laktik Asidoz'dur. DM'nin kronik komplikasyonları ise üç ana başlıkta incelenebilir. DM'nin mikrovasküler komplikasyonları; retinopati, nöropati, nefropati, kardiyomiyopati ve makrovasküler komplikasyonları ise koroner arter hastalığı, serebral arter hastalığı, periferik arter hastalığı başlıklarında sıralanabilir. Ayrıca cilt patolojileri, eklem ve kas sistemi komplikasyonları, otonom sinir sistemi bozuklukları gibi diğer kronik komplikasyonları da mevcuttur. Bu komplikasyonlarla beraber DM çağımızda mortalite ve morbiditenin en önemli etkenlerinden biridir. Gün geçtikçe görülme sıklığında artış yaşanması diyabeti ve diyabete bağlı komplikasyonları tüm dünyayı ilgilendiren çok önemli bir sağlık problemi haline getirmiştir. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de DM'un sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre Dünya çapında 347 milyon diyabet hastası mevcuttur ve 2004 yılında 3.4 milyon kişi yüksek açlık şekerinin sonuçlarından ölmüştür. Benzer rakamlar 2010 verileri için de geçerlidir (1). Türkiye'de yaygınlık için yapılmış olan en kapsamlı çalışma olan TURDEP-II çalışmasında ülkemizde diyabet prevalansı %13,7 olarak

açıklanmış ve son yıllarda da hızla artmakta olduğu belirtilmiştir (2). Diyabet, ulusal düzeyde ölüme neden olan ilk 10 hastalık arasında % 2,22 ile 8. sırada yer almaktadır. Cinsiyetlere göre bakıldığında, erkeklerde % 1,61 ile 11., kadınlarda % 2,94 ile 7. sıradaki ölüm sebebidir (3). Diyabetik komplikasyonları erken dönemde semptom vermeden saptamak ve prognozu belirlemek adına birçok belirteç üzerinde çalışılmıştır. Bu sayede hastalarda oluşabilecek komplikasyonlar erken dönemde, semptom vermeden saptanabilecek, hastalarda daha etkin tedavi ve takip yapılabilmesi sağlanacak ve hastalığın takibinin getirdiği ekonomik yük de aynı zamanda azalacaktır.

Visinin like protein-1 (VILIP-1) Nöronal Kalsiyum Sensor proteinlerinden birisidir. Daha önce yapılan çalışmalarda Santral Sinir Sistemi (SSS)'nde tanımlanmış, Alzheimer Hastalığı'nda (AH) erken dönemde artan, bu hastalığı tanımlamada kullanılabilecek bir proteindir (4). VILIP-1 SSS olduğu gibi Pankreas Beta hücrelerinde de tanımlanmıştır. İnsülin hormonu salınımında ve regülasyonunda rol oynadığını gösteren çalışmalar vardır (5). AH'nın oluş mekanizmasında ve demans patofizyolojisinde insülin direncinin rolünün olduğunu gösteren birçok çalışma vardır. Bu hastalıklarda VILIP-1'in etkisinin olduğunu belirten çalışmalar da bildirilmiştir. (6).

Bu bilgilerden yola çıkarak VILIP-1'in diyabetin komplikasyonlarını göstermede önemli bir gösterge olabileceğini düşünüyoruz. Ancak bugüne kadar yapılan çalışmalarda diyabetin komplikasyonlarıyla ilişkilendirilmiş herhangi bir araştırmanın bulunmadığı gözlenmiştir. Çalışmamızın temelini diyabetin komplikasyonlarındaki VILIP-1 etkisi üzerine olması planlanmıştır. Diyabetin

kronik komplikasyonlarının nasıl geliştiği ve kimlerde ortaya çıktığı hala kesin olarak ortaya konamamış olmakla beraber bu konuda farklı fikirler ve teoriler mevcuttur. Bu konuda yapılacak daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır. İşte bu nedenle biz de VILIP-1'in diyabetik hastalardaki olası rolünü anlamayı ve demans patofizyolojisinde rolü olduğu düşünülen bu protein sayesinde diyabet ve demans arasında, bu protein üzerinden bir ortak mekanizma olup olmadığını araştırmayı ve bunun kliniğe yansımaları görmeyi amaçladık.

Bu çalışmanın ana amacı Tip-2 Diyabetli (T2DM) hastalarda serum VILIP-1 düzeyleri ve belirli diyabetik hasta grupları arasında ilişki olup olmadığını saptamaktır. Klinikte henüz bu protein diyabetik hastalarda çalışılmamış olduğu için hangi komplikasyonlar ile ilgisi olup olmadığı bilinmemektedir. Mikrovasküler veya makrovasküler komplikasyonlarda bir belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağı hakkında bilgi edinilecek; yaş, açlık kan şekeri, vücut kitle indeksi (VKİ) ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR) gibi parametrelerden nasıl etkilendiğini ve bu proteinin hastaların prognoz tayininde kullanılabilirliği değerlendirilecektir.

Bunun yanı sıra; diyabete bağlı gelişen demans hastalarında VILIP-1'in etkisinin araştırılması planlanmıştır. nasıl etkilendiğini tespit etmek ve diğer diyabetli hastalar ve vasküler demans hastaları ile karşılaştırma yaparak insülin direnci ile ilgisini göstermektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Diyabet Tanım, Epidemiyoloji Ve Sınıflama

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat (KH), yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır (7). Diyabete eşlik eden metabolik bozukluk pek çok organı ilgilendiren fizyopatolojik değişikliklere ve buna bağlı olarak kişi ve toplum üzerinde ciddi bir sağlık yüküne neden olmaktadır (8). Tüm dünyada son dönem böbrek hastalığının ve erişkin körlüklerinin en sık sebebi olan DM, aynı zamanda non-travmatik alt ekstremitte dezartikülasyonlarından majör amputasyona kadar sonuçlanabilecek ekstremitte kayıplarına da sebep olur. DM Hem erkeklerde hem de kadınlarda cinsel sorunların da başta gelen nedenidir. International Diabetes Federation'ın (IDF) açıkladığı verilere göre 2013 yılında Dünya'da 382 milyon Diyabet hastası mevcut olup bu sayının 2035 yılında 592 milyona çıkacağı bildirilmektedir (9). Bu artışın başlıca nedenleri nüfus artışı, yaşlanma ve kentleşmenin getirdiği yaşam tarzı değişimi sonucu obezite ve fiziksel inaktivitenin artması olarak sıralanabilir.

Ülkemizde popülasyona dayalı ilk DM taraması 1999-2000 yıllarında Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu tarafından yapılmıştır ve DM prevalansının 19 yaş ve üzeri nüfusta % 7.2 (yaklaşık 2.600.000 kişi) olduğu saptanmıştır (10). Daha sonra yapılan TURDEP-II çalışmasında (2009) ise ülkemizde 20 yaş üstü popülasyonda diyabet prevalansı %13,7 olarak saptanmıştır (2). Bu çalışmaların

da gösterdiği gibi son yıllarda diyabetik hasta sayısında ciddi bir artış (%90'ın üzerinde) olduğu ortaya çıkmıştır.

Diyabet tüm dünyada ölüm nedenleri arasında iskemik kalp hastalığı, inme, alt solunum yolu infeksiyonları, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), diyare ile ilişkili hastalıklar, insan immun eksiklik virüsü/akiz immun eksiklik sendromu (HIV/AIDS) ve solunum yolu kanserlerinden sonra 8. sırada yer almaktadır (11). 2013 yılında tüm dünyada 5.1 milyon insanın diyabet ve komplikasyonları nedeniyle hayatını kaybettiği rapor edilmiştir (12). Sağlık harcamalarında önemli bir yer tutan Diyabet ve ilişkili hastalıklar için yapılan harcamaların toplamı 2013 yılında 548 milyar Amerikan Doları (USD) olarak belirlenmiştir (12).

American Diabetes Association (ADA) DM'ü, T1DM, T2DM, Gestasyonel DM ve diğer spesifik diyabet tipleri olmak üzere 4 ana grupta toplamaktadır (Tablo-1) (13).

Tablo 1: Diyabet Mellitus Sınıflaması
I. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β -hücre yıkımı vardır)
A. İmmun aracılıklı
B. İdiyopatik
II. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)
III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM)
Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri
A. β -hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)
20. Kromozom, HNF-4a (MODY1)
7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)
12. Kromozom, HNF-1a (MODY3)
13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)
17. Kromozom, HNF-1b (MODY5)
2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6)
2. Kromozom, KLF11 (MODY7)
9. Kromozom, CEL (MODY8)
7. Kromozom, PAX4 (MODY9)
11. Kromozom, INS (MODY10)
8. Kromozom, BLK (MODY11)
Mitokondriyal DNA
11. Kromozom, Neonatal DM (Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu)

Diğerleri
B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler
Leprechaunism
Lipoatrofik diyabet
Rabson-Mendenhall sendromu
Tip A insülin direnci
Diğerleri
C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları
Fibrokalkülöz pankreatopati
Hemokromatoz
Kistik fibroz
Neoplazi
Pankreatit
Travma/pankreatektomi
Diğerleri
D. Endokrinopatiler
Akromegali
Aldosteronoma
Cushing sendromu
Feokromositoma
Glukagonoma
Hipertiroidi
Somatostatinoma
Diğerleri
E. İlaç veya kimyasal ajanlar
Atipik anti-psikotikler
Anti-viral ilaçlar
β -adrenerjik agonistler
Diazoksit
Fenitoin
Glukokortikoidler
α -İnterferon
Nikotinik asit
Pentamidin
Proteaz inhibitörleri
Tiyazid grubu diüretikler
Tiroid hormonu
Vacor
Statinler
Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar)
F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları
Anti insülin-reseptör antikorları
“Stiff-man” sendromu
Diğerleri
G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar
Alström sendromu
Down sendromu
Friedreich tipi ataksi
Huntington korea
Klinefelter sendromu
Laurence-Moon-Biedl sendromu
Miyotonik distrofi
Porfiriya
Prader-Willi sendromu
Turner sendromu
Wolfram (DIDMOAD) sendromu
Diğerleri
H. Enfeksiyonlar
Konjenital rubella
Sitomegalovirus
Koksaki B
Diğerleri (adenovirus, kabakulak)

Diyabetin en sık görülen formu olan T2DM, BM (Birleşmiş Milletler) kararlarında da vurgulandığı gibi tüm ülkeler için halen en önemli sağlık sorunlarından birisidir. Tüm diyabetli hastaların yaklaşık olarak %90-95'ini T2DM'li hastalar oluşturmaktadır.

2.2. Tip-2 Diyabet Etiyopatogenezi

T2DM genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle gelişen heterojen bir hastalıktır. İnsülin direnci ve anormal veya azalmış insülin salınımı T2DM gelişiminde en önemli faktörlerdir. Primer defekt konusunda tartışmalar devam etmekle birlikte, çoğu çalışmaya göre T2DM'de insülin rezistansı insülin sekresyon defektinden önce ortaya çıkmakta, ancak diyabet beta hücrelerinden insülin sekresyonu yetersiz hale geldiğinde gelişmektedir (14). Hastalığın poligenik ve multifaktöryel olduğu açıktır. Yatkınlığa neden olan çeşitli genetik lokuslar ve çevresel etkenler (beslenme ve fizik aktivite eksikliği gibi) hastalığın fenotipik görünümünü önemli ölçüde değiştirmektedir.

2.2.1 Genetik Özellikler

Genetik sorunların T2DM gelişiminde önemli etken olduğu hem araştırmalarla ve hem de klinik gözlemlerle çok iyi anlaşılmaktadır. Tek yumurta ikizlerinin her ikisinde de T2DM gelişme ihtimali %70-90 arasındadır. Ebeveynlerden birinde T2DM tanısı olan bireylerde artmış risk saptanırken, her iki ebeveyni de T2DM olan kişilerde bu risk %70'lere çıkmaktadır (15) (16). Kalıtsal geçişte genetik mutasyonlar önemli bir yer tutmaktadır. Tek gen mutasyonlarının örnekleri olarak Maturity of Diabetes Young (MODY) olarak adlandırılan diyabet türleri verilebilir. MODY 2 ve 3'te sırasıyla Glukokinaz ve

HNF 1 α 'da tek gen mutasyonları vardır. T2DM'nin daha sık görülen formları ise poligenik ve multifaktöriyel olma eğilimindedirler. 50'nin üzerinde genetik lokus geçmiş yıllarda yapılan genom çalışmaları ile diyabet gelişiminden sorumlu olarak gösterilmiştir. Ama bunlar kollektif olarak hastalık kalıtımının %15'inden sorumludur. Etkisi en yüksek bulunan genler; insülin sekresyonundan sorumlu TCF7L2, β hücresine çinko transportunda etkili ZnT-8, sülfonilüre reseptörü KCNJ11 ve Melatonin Reseptor 1- β (MTNR1B)'dır. Ayrıca PPAR γ ve Insulin Receptor Substrate 1 (IRS-1) insülin direnci gelişimi ile ilişkili oldukları bildirilmektedir (15) (16).

2.2.2 İnsülin Salınımında Bozulma

T2DM'de görülen relatif insülin eksikliği hem fonksiyonel (örn; salgılatıcılara karşı azalmış cevap) hem de kantitatif (örn; beta hücre kütlelerinde azalma) şekilde oluşur. İnsülin salgılama kapasitesinin ölçümü zor olsa da T2DM'li olgularda insülin salınım miktarında %30 üzerinde salgı azalması olduğu, β -hücresi kütlelerinde ise %60'a kadar azalma söz konusudur. Ancak yine de bu tek başına diyabet gelişimini açıklamakta yeterli değildir. Çünkü %50 cerrahi pankreatektomi yapılan kişilerde hipergliseminin ortaya çıkmayabildiği görülmüştür. İnsülinin pulsatil salınımında ve biyosentezinde de bozulmalar mevcuttur. Diyabette langerhans adacık hücrelerinde amiloid birikimi görülür ve bu durum da salınım dinamiğinde bozukluğa yol açar. Aynı zamanda glukoz ve lipidlerin yüksek düzeyde kanda bulunması adacık hücrelerinden insülin sekresyonu üzerine olumsuz yönde etkili olurlar (15).

2.2.3 İnsülin Direnci

T2DM’de insülinin metabolik etkilerine direnç söz konusudur. Bu direnci kompanse etme gayretleri sonucu hiperinsülinemi gelişir. Hiperinsülinemi pre-diabetes evresinde de görülebilir. İnsülin direnci esas olarak periferik dokulardadır (kas ve yağ dokusu) ancak karaciğerde de görülür. Özellikle kas ve yağ dokularında glukoz uptake’i azalmıştır ve bunların yanı sıra insülinin hepatik glukoz üretimini baskılama özelliğinde azalma söz konusudur. İnsülin direnci obezite ile yakından ilişkilidir ancak genetik özelliklerin de katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Çünkü bazı obez hastalarında şiddetli insülin direnci görülmez. İnsülin direncine sebep olan moleküler düzeyde birçok mekanizma mevcuttur. Anormal insülin molekülü sentezleme, genetik mutasyonlar sonucu reseptörlerde defektler bunlara örnektir. Ancak insülin direnci daha çok reseptör sonrası hücre içi sinyal yollarındaki defektlerle oluşur. İnsülin direnci obezite, serbest yağ asitlerinin dolaşımında artışı, steroid tedavisi ve inflamatuvar durumlar gibi sonradan kazanılan durumlarda da insülin direnci gelişebilir (15) (14).

2.2.4 Obezite

Obezite vücutta yağ dokusunun orantısız olarak normalden fazla olması olarak tanımlanır. Fazla kilolu veya obez olmak T2DM riskini belirgin şekilde arttırmaktadır. Son birkaç dekad içindeki ciddi DM artışın en önemli sebebi olarak kabul edilmektedir. Hatta genç ve orta yaşlı erişkinlerde obez veya fazla kilolu olmak T2DM için en önemli risk faktörüdür. Sedanter yaşam tarzı ve glisemik indeksi yüksek, trans ve doymuş yağ asitlerinden zengin besinlerle beslenme; VKİ’den bağımsız olarak ayrıca T2DM için de risk faktörüdür. Vücut yağı

dağılımı da diyabet gelişimi için önemlidir. Viseral yağlanmanın (MRG, BT, bel çevresi ve bel-kalça oranı ile değerlendirilerek) Asya popülasyonlarında yapılan çalışmalarda diyabet güçlü bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

Yağ dokusu kütlesindeki artış insülin etkisini farklı yollardan etkiler. Yağ asit metabolizmasındaki değişiklikler karaciğerde trigliserid birikimine ve hafif düzeyde sistemik inflamasyona sebep olur. Yağ dokusundaki makrofajlar TNF- α ve IL-6 gibi insülin sinyali etkileyen proinflamatuvar sitokinler salgılar. Obezite anti-inflamatuvar olan ve insülin duyarlaştırıcı özellikleri olan adiponektin düzeyinde azalmaya sebep olur. Dolaşımdaki serbest yağ asitleri kas ve karaciğer dokusunda insülin etkisini bozar ve aynı zamanda kas hücreleri içinde lipid birikimi olur ve bu da insülin direncine sebep olur. Bu mekanizmlarla birlikte pankreatik adacık hücrelerinde lipid birikimi insülin salgılanmasını da olumsuz etkiler (15) (14).

2.3 Tip-2 Diyabet Tanısı

Diyabet ve diğer glukoz metabolizmasındaki bozuklukların tanısında kullanılan güncel tanı kriterleri Tablo-2'dedir.

Tablo 2: DM ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri(*) (13)					
	Aşık DM	İzole IFG	İzole IGT	IFG+IGT	DM Riski Yüksek
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları				
A1C(**)	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)				%5.7-6.4 (39-46 mmol/mol)

(*)Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. 'Aşık DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole IFG', 'İzole IGT' ve 'IFG + IGT' için her iki kriterin bulunması şarttır. (**)2006 yılı WHO/IDF Raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve IFG 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir. (***)Standardize metotlarla ölçülmelidir.
DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A1c, IFG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), IGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu.

ADA'ya göre DM'nin en basit tanısı açlık venöz plazma glukoz düzeyinin en az 2 ardışık ölçümde 126 mg/dl veya daha yüksek olması ile konur. Yine günün herhangi bir saatinde açlık ve tokluk durumuna bakılmaksızın randomize venöz plazma glukozunun 200 mg/ dl' nin üzerinde olması ve polidipsi, poliüri, polifaji, zayıflama gibi diyabetik semptomların varlığında ikinci bir ölçüm ile doğrulama kaydıyla tanı konulabilir. Açlık plazma glukoz (APG) düzeyi 100 mg/dl üstünde olan ve diyabet açısından yüksek risk taşıyan bireylerde oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılarak bozulmuş glukoz toleransı veya diyabet araştırılmalıdır (13).

Yetişkinlerde diyabet taraması özellikle ülkemiz için gün geçtikçe daha önemli hale gelmektedir. Tüm yetişkinler demografik ve klinik özellikleri göz önünde bulundurularak risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir. Diyabet riski yüksek bireyler aşağıda Tablo 3'te belirtilmiştir (7).

Tablo 3: Diyabet riski yüksek bireyler
1. Obez veya kilolu ($VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$) ve özellikle santral obezitesi (bel çevresi kadında $\geq 90 \text{ cm}$, erkekte $\geq 96 \text{ cm}$) olan kişilerde, 40 yaşından itibaren 3 yılda bir, tercihen APG ile diyabet taraması yapılmalıdır.
2. $VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$ olan kişilerin, aşağıdaki risk gruplarından birine mensup olmaları halinde, daha genç yaşlardan itibaren ve daha sık araştırılmaları gerekir. • Birinci ve ikinci derece yakınlarında diyabet bulunan kişiler • Diyabet prevalansı yüksek etnik gruplara mensup kişiler • İri bebek doğuran veya daha önce GDM tanısı almış kadınlar • Hipertansif bireyler (kan basıncı: KB $\geq 140/90 \text{ mmHg}$) • Dislipidemikler (HDL-kolesterol $\leq 35 \text{ mg/dl}$ veya trigliserid $\geq 250 \text{ mg/dl}$) • Daha önce IFG veya IGT saptanan bireyler • Polikistik over sendromu (PKOS) olan kadınlar • İnsülin direnci ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları (akantozis nigrikans) bulunan kişiler • Koroner, periferik veya serebral vasküler hastalığı bulunanlar • Düşük doğum tartılı doğan kişiler • Sedanter yaşam süren veya fizik aktivitesi düşük olan kişiler • Doymuş yağlardan zengin ve posa miktarı düşük beslenme alışkanlıkları olanlar • Şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişiler • Solid organ (özellikle renal) transplantasyon yapılmış hastalar

Türkiye Endokrin ve Metabolizma Grubu (TEMĐ) 40 yaşından itibaren $VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$ olan tüm bireylerin açlık kan şekerinin ölçülmesini, ilave risk faktörleri olan bireylerin daha erken yaşta ve daha sık aralıkla APG veya OGTT ile değerlendirilmesini, APG 100-125 mg/dl olan bireylerde 75 gram glukozla standart OGTT uygulanmasını ve 2. Saat plazma glukoz (PG) düzeyine göre değerlendirilmesini önermektedir (7).

2.4 Tip-2 Diyabet Tedavisi

Diyabet hastasında tedavide hedef yaşam kalitesini ve süresini arttırmaya yöneliktir. Gelişebilecek komplikasyonları önlemek veya geciktirmek, erken morbidite ve mortaliteyi azaltmak amaçlanır. Bu nedenle yapılması gerekenler Tablo 4’de sıralanmıştır.

Tablo 4: Diyabet tedavisinde yapılması gerekenler (17)

Kişiye göre belirlenmiş kan glukoz kontrolünün sağlanması
Hipertansiyon kontrolü
Hiperlipidemi kontrolü
Sigaranın bırakılması
Tıbbi beslenme programının düzenlenmesi
Kilo kontrolü ve egzersiz programı
Komplikasyonların düzenli taranması ve tedavileri
Anti-agregan ilaçlara duyulan ihtiyacın belirlenmesi

Yaşam tarzı değişikliği, oral veya enjekte edilebilir tedavilerle beraber hastanın eğitimi de çok önemlidir. Ana hedef hipo ve hiperglisemiye önlemek ve vasküler komplikasyonların oluşmasını engellemek veya geciktirmektir. Şu anki görüş HbA1c değerini %7'nin altına çekmek çoğu diyabetik hastada uygun bir hedeftir. Ancak bu hedef hastanın klinik özellikleri, yaşı ve ko-morbiditeleri vs gibi durumlar göz önüne alınarak değişebilir. Vaskülopatisi olan yaşlı hastalarda biraz daha serbest glisemik kontrol uygun olabilir. Genel olarak açlık kan glukozu 70-130, postprandiyal glukoz 180 mg/dl'nin altında olması hedeflenir.

Hastalarda yaşam tarzı değişikliği ve diyet önemlidir. Kilo fazlalığı olanlarda en azından mevcut kilonun %5-10 kadarının verilmesi hedeflenir. Karbonhidratların, doymuş yağ asitleri ve kolesterolden zengin besinlerin kısıtlanması önerilir.

Düzenli egzersiz diyabet yönetiminin önemli ancak çoğu zaman uygulanmayan bir komponentidir. Tek başına egzersiz bir ilaç etkinliğinden daha güçlü yarar gösterir. Bireysel kapasiteye göre egzersiz önerilerinde bulunulur.

Haftada iki veya üç gün, toplamda 150 dakikadan az olmayacak şekilde orta seviyede egzersiz önerilir. Kardiyovasküler riski olsun ya da olmasın tüm orta yaş ve üzeri diyabetiklerde egzersiz öncesi kardiyovasküler değerlendirme önerilir.

Hastaların büyük bir bölümünün fazla kilolu veya obez olduğu T2DM'lilerin %90-95'i fazla kilolu ya da obezdir. Obezite tedavisinde beslenmenin düzenlenmesi, egzersiz ve medikal tedaviler uygulanmaktadır. Bu tedavilerle başarılı olunamayan obezlerde bariatrik cerrahi yöntemleri de uygulanabilir. Tecrübeli merkezlerde obezite tedavisi amacıyla iyi sonuçlar alınmaktadır. Yeni tanı obez-diyabetik hastalarda başarı şansı daha yüksek gibi görünmektedir. Ancak her diyabetik hasta için uygulanabilecek bir yöntem değildir.

Diyabetin farmakolojik tedavisinde birçok seçenek vardır. Diyet ve yaşam tarzı değişikliğine rağmen hastalar farmakolojik tedaviye çoğu zaman ihtiyaç duyar. Bu amaçla en sık kullanılan ilaçlardan birisi biguanid grubu oral anti-diyabetik (OAD) olan metformindir. Çoğu zaman birinci seçenek, başlangıç tedavisi olarak kullanılır. Hepatik glukoz üretimini azaltır, insülin duyarlılığını artırır ve bağırsaktan insülin emilimini kısıtlar. En sık yan etkisi gastrointestinal sisteme ait bulantı, kusma ve bazen ishal gibi belirtilerdir.

Thiazolidinedionlar olarak adlandırılan rosiglitazon ve pioglitazon glukozun periferik dokulara alımını artırıp, hepatik glukoz üretimini azaltırlar. Pioglitazon halen kullanılmaktadır. Kilo alımı, sıvı retansiyonu, kadınlarda

osteoporozu artırıcı etkisi ve kalp yetmezliğini kötüleştirme gibi yan etkiler görülebilir.

İnsülin salgılatıcı fonksiyonu olan sülfonilüreler en eski oral antidiyabetik ajanlardandır. En sık kullanılanları günümüzde Gliburid, Glimepid, Gliklazid'tir. β hücrelerinde reseptörlere bağlanır, potasyum kanalları kapanır, kalsiyum kanallarından hücre içine kalsiyum girer ve bu yolla insülin sekresyonunu uyarır. Yeterli etki görülebilmesi için belli miktarda β hücre kütlesi olmalıdır. En sık ve majör yan etkisi hipoglisemidir. Bazı formlarında orta düzeyde kilo alımı görülebilir.

Nateglinid ve rapeglinid kısa süre etkili insülin sekretegoglarıdır. Etki süresi ve etki hızları sülfonilürelere göre çok daha kısadır. Kan glukozu düşürücü etkileri daha zayıftır. Hipoglisemiye sülfonilürelere göre daha az sebep olurlar.

Ekzenatid ve liraglutid endojen inkretin hormonu olan GLP-1 analoglarıdır ve beta hücrelerinde kendine özgü reseptörlere bağlanarak insülin salınımını uyarır. Hipoglisemi açısından düşük risklidirler. Hepatik glukoz üretimini baskırlar. Bunun yanı sıra merkezi sinir sistemi aracılı etki ile iştahı azaltarak, belirgin kilo kaybettirici özellikleri mevcuttur. Bulantı ve kusma gibi yan etkileri görülebilir. Akut pankreatit ve medüller tiroid kanseri riskinde artış olabileceğine dair tartışmalı ancak kesinlik kazanmamış veriler mevcuttur (18) (19).

Dipeptidyl Peptidaz-4 (DPP-4) İnhibitörleri endojen GLP-1'in yıkılımını engelleyerek etki gösterirler. Sitagliptin, Vildagliptin, Saksagliptin bu grupta

Ülkemizde kullanılan ilaçlardır. Nadiren hipoglisemi yaparlar ve genel olarak güvenli ve az yan etkiye sahip ilaçlardır.

Canagliflozin, Dapagliflozin ve Empagliflozin Sodyum Glucose Co-transporter 2 (SGLT2)'yi inhibe ederek glukozüriye sebep olur. Ozmotik diürez ve kilo kaybı yaparlar. En sık yan etkileri genital mantar enfeksiyonlarında artış, hiperkalemiye eēilim ve idrar yolu enfeksiyonlarında artıştır. Son dönemlerde yapılan çalışmalarda Empagliflozin'in kardiyovasküler açıdan yüksek riskli T2DM hastalarında mortaliteyi azalttıēı gösterilmiştir (20).

Akarboz baēırsakta alfa glukozidaz enzimini inhibe ederek glukoz emilimini geciktirir ancak ciddi şişkinlik, gazlılık ve hazımsızlık problemleri nedeniyle kullanımı sınırlıdır.

Oral anti-diyabetik tedavilerin kullanılamadıēı ya da bu ilaçlara yanıt alınamayan durumlarda insülin tedavisi gündeme gelir. Etki sürelerine göre farklı tiplerde insülinler bulunur. Kristalize insan insülini, insülin aspart, insülin glulisin, insülin lispro, NPH insan insülini, insülin detemir ve insülin glarjin ülkemizde bulunan formlardır. Bu insülinlerin farklı ölçülerde karışımları da mevcuttur (17) (15) (7) (13). Tek veya çoklu enjeksiyon rejimlerine ek olarak sürekli cilt altı insülin infüzyonu tedavisi seeneēi de mevcuttur. Kısa etkili insülinler cilt altına bir pompa yoluyla verilir. İnsülin tedavisinin en fizyolojik formudur. Bazal ve bolus insülin salınımı saēlar. Çoklu insülin rejimlerine göre daha az hipoglisemi ve daha az kilo alımı görülür. Hastalara daha iyi yaşam kalitesi saēlaması nedeniyle özellikle son dönemde kullanımı artmıştır (21).

2.5 Diyabetin Komplikasyonları

Diyabetin akut komplikasyonları hızlı gelişerek hayatı tehdit edebilen durumlar oluşturabildiğinden özel öneme sahiptir. Akut komplikasyonlar içerisinde hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz laktik asidoz ve nonketotik hiperglisemik hiperosmolar durumlar yer almaktadır.

Diyabetin kronik komplikasyonları genel olarak mikrovasküler ve makrovasküler ve diğer komplikasyonlar olmak üzere 3 ana başlığa ayrılır.

- **Mikrovasküler Komplikasyonlar:**

Diyabetik Retinopati

Diyabetik Nefropati

Diyabetik Nöropati

Kardiyomiyopati

- **Makrovasküler Komplikasyonlar:**

Kardiyovasküler Komplikasyonlar

Serebrovasküler Komplikasyonlar

Periferik Damar Hastalıkları

- Diğer komplikasyonlar:

Cilt

Eklemler ve kas komplikasyonları

Otonom sistem komplikasyonları vs. olarak sıralanır.

Aslında diyabet vücuttaki tüm doku ve organlarda komplikasyonlara neden olur ve bu açıdan bakıldığında “Komplikasyonlar Hastalığı” olarak tanımlanabilir.

T2DM’te görülen mikrovasküler komplikasyonlar kronik hipergliseminin sonucu olarak meydana gelir. Bu nedenle glisemik kontrol bu hastalar üzerinde olumlu etkiye sahiptir. Makrovasküler komplikasyonların gelişiminde kronik hipergliseminin sebep olduğuna dair kanıtlar ise daha az kesinliktedir. Kardiyovasküler durumlar ve mortalite oranları T2DM’li bireylerde 4-6 kat arasında daha sıklıkla görülür. Ancak dislipidemi ve hipertansiyon gibi diğer faktörler de makrovasküler komplikasyonların gelişiminde önemli rol oynamaktadır (14).

Geniş hasta grupları üzerinde yapılan bazı çalışmalar komplikasyonları nasıl kontrol edebileceğimizi veya nasıl geciktirilebileceğine ışık tutmuştur. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) glisemik kontrolün iyileştirilmesinin proliferatif retinopati (%47 azalma), mikroalbuminüri (%39 azalma), klinik nefropati (%54 azalma) ve nöropatide (%60 azalma) azalma ile sonuçlandığını göstermiştir (22). The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) çalışmasında 5000’den fazla T2DM’li hasta 10 yılın üzerinde bir

süre boyunca izlenmiştir. Bu çalışmada farklı tedavi rejimleri kullanılmış ve sıkı glisemik kontrolün ve risk faktörü tedavisinin diyabetik komplikasyonlar üzerindeki etkisi gözlenmiştir. Sonuçta HbA_{1c}'deki %1'lik düşüşün mikrovasküler komplikasyonlarda %37 azalma sonuçlandığı gözlenmiştir. Aynı zamanda glisemik kontrolün iyileştirilmesi kardiyovasküler olaylarda azalmayı da sağlamıştır. UKPDS'de gözlenen en önemli sonuçlarda birisi de sıkı kan basıncı kontrolünün hem mikro hem makrovasküler komplikasyonları anlamlı şekilde azalttığıdır. Hatta kan basıncı kontrolünün yararlı etkilerinin glisemik kontrolün yararından daha fazla olduğu ortaya çıkmıştır. Kan basıncını orta düzey hedeflere geriletmek (144/87 mmHg) diyabete bağlı ölüm, inme, mikrovasküler sonlanım noktaları, retinopati ve kalp yetmezliğini %32-%56 arasında değişen oranlarda azaltmıştır. ACCORD ve ADVANCE çalışmalarında da sıkı glisemik kontrolün mikrovasküler komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir (23) (24).

Diyabetle ilgili olan komplikasyonlar üzerinde yapılan çalışmalarda bazı ortak fikirlere varılmıştır. Bunlar:

- Hipergliseminin süresi ve şiddeti komplikasyonlarla korelasyon göstermektedir.
- Sıkı glisemik kontrol diyabetin tüm formlarında önemlidir.
- Özellikle Tip-2 Diyabet'te sıkı kan basıncı kontrolü önemlidir.
- Diyabetli her hastada diyabetik komplikasyonlar görülmez.

Hala tam anlaşılamamış olan bazı mekanizmalar komplikasyon gelişimini etkiliyor gibi gözükmektedir. Örneğin; uzun süreli diyabet varlığında dahi bazı

hastalarda asla nefropati ve retinopati gelişmemektedir. Bu hastaların çoğunun komplikasyon gelişen hastalarla benzer glisemik kontrole sahip olması bazı komplikasyonlarla genetik ilişkinin de olduğunu düşündürmektedir (14)

Diyabet komplikasyonlarının gelişmesinde kronik hipergliseminin rolü olsa da bu kadar çeşitli hücrel ve organ düzeyinde fonksiyon bozukluğunun hangi mekanizmalar ile geliştiği kesin olarak bilinmemektedir. Kabul gören bir hipoteze göre hiperglisemi etkilenen hücrelerde gen ekspresyonu yoluyla bazı değişikliklere sebebiyet vermektedir (14). Sıklıkla kabul gören bazı teoriler mevcuttur ancak bunlar kesinlik kazanmamıştır. Hücre içi glukoz artışı glikozillenmiş son ürünlerin oluşumuna neden olur. Bu son ürünler hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak proteinlerin çapraz bağlanmalarına ve sonuçta da aterosklerozda hızlanma, glomerüler disfonksiyon ve endotelial disfonksiyona yol açar. Hiperglisemi aldoz redüktaz enzimi yolu ile sorbitol yolu üzerinden glukoz metabolizmasını da arttırır. Yine hiperglisemi durumunda gözlenen diaçilgliserol oluşumunun artışı Protein Kinaz C'nin aktivasyonuna sebep olur ki bu durum endotelial hücreler ve nöronlardaki fibronektin, Tip-4 kollajen, kontraktıl proteinler ve ekstraselüler proteinlerin gen transkripsiyonlarında değişiklik meydana getirir. Aynı zamanda hiperglisemi ile beraber heksozamin yolağı aktifleşir. Ortaya çıkan Fruktoz-6-fosfat, endotelial nitrik oksid sentaz fonksiyonunda ve TGF- β ile plazminojen aktivatör inhibitör-1'ün gen ekspresyonlarında değişikliklere sebep olur (14).

2.5.1 Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati dünyada erişkin yaştaki insanlar arasında körlüğün en önemli sebeplerinden biridir. Sadece Birleşik Devletler’de her yıl 10.000 civarında yeni körlük vakası diyabetik retinopati nedeniyle gelişmektedir (25). Diyabetik retinopati non-proliferatif ve proliferatif olmak üzere ikiye ayrılır. Non-proliferatif diyabetik retinopati genelde hastalığın ilk dekadının sonunda veya ikinci dekadın başında ortaya çıkar. Ancak 7. yılda dahi görülebildiği bildirilmiştir (25). Retinal vasküler mikroanevrizmalar, noktasal kanamalar ve pamuksu noktalar (cotton-wool spots) ile karakterizedir. Venöz damarlarda çap artışı, intraretinal mikrovasküler bozukluklar ve kanamalara ilerleyebilir. Proliferatif diyabetik retinopatide ise en önemli süreç retinal hipoksiye yanıt olarak neovasküleritenin ortaya çıkışıdır. Bu yeni damarlar optik sinir ve/veya makula densesinin yakınında ortaya çıkar ve çok kolay kopabilir veya yırtılabilirler. Bu durum da kanama ve gelişen süreçte ortaya çıkan fibrozis ve retinal ayrılmaya yol açabilir. Maküler ödem hem proliferatif, hem de non-proliferatif retinopatide gelişebilir. Ödem varlığında 3 yıl içerisinde orta derecede görme kaybı ihtimali %25’e kadar çıkar. Diyabetin süresi ve glisemik kontrol retinopatinin en iyi prediktörleri olmakla beraber; hipertansiyon ve nefropati de risk faktörleridir (14). Bu hastaların düzenli kontrolleri çok önemlidir. Aynı zamanda glisemik kontrol ve kan basıncı kontrolüne ek olarak proliferatif retinopatili hastalarda yapılacak olan lazer fotokoagülasyon körlüğe gidişi engelleyebilir (26).

2.5.2 Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati kronik böbrek hastalığı, son dönem böbrek yetmezliği ve renal replasman tedavisi gerektiren kronik böbrek hastalığının en sık sebebidir. Diyabetli bireylerdeki mikroalbuminüride artış aynı zamanda kardiyovasküler risk artışı ile ilişkilidir. Diyabetik nefropatili hastalarda sıklıkla diyabetik retinopati de mevcuttur. Nefropati gelişiminin patogenezinde kronik hipergliseminin yanında; büyüme faktörleri, Anjiyotensin II, endotelin, AGE'ler, glomerüler hiperfiltrasyon, artmış intraglomerüler basınç, bazal membran kalınlaşması, mezenşimal genişleme ve fibrozisin olduğu düşünülmektedir. Başlangıçta görülen hiperfiltrasyon ortalama 5-10 yıl içerisinde mikroalbuminüriye ilerler. Mikroalbuminüri 30-300 mg/gün albümin atılımıdır ve nefropati gelişmesinin habercisidir. Tedavi edilmeyen hastalarda giderek durum makroalbuminüri (>500 mg/gün proteinüri) ve hatta son dönem nefropatiye ilerler. Proteinüri bazen nefrotik düzeyde (>2 gr/gün) görülebilir (27). T1DM'den farklı olarak T2DM'de tanı anında mikroalbuminüri veya makroalbuminüri görülebilir. Bu hastalığın uzun asemptomatik periyodunu yansıtır. Hipertansiyon mikroalbuminüri ve makroalbuminüri hastalarda sıklıkla görülür. T2DM'li hastalarda albuminüri DM dışında hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, prostat hastalıkları ve enfeksiyonlara sekonder olarak da ortaya çıkabilir. T2DM'li hastalarda tanıdan itibaren yıllık serum kreatinin ölçümü ve mikroalbuminüri değerlendirmesi yapılmalıdır. Kronik böbrek yetmezliği gelişmiş olan bireylerde ise 3-6 ayda bir albumin/kreatinin ölçümüyle takipler sıklaştırılmalıdır. Tedavi ve takipte Angiotensin Converting Enzyme (ACE) inhibitörleri, Angiotensin Receptor

Blokör'leri (ARB) etkilidir. Optimal kan basıncı kontrolü ve glisemik kontrolün en iyi şekilde sağlanması esastır (7) (14) (17) (27).

2.5.3 Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropati ADA tarafından “Diyabetik hastalarda başka sebebe bağlanamayacak olan periferik sinir disfonksiyonu semptom veya işaretlerinin bulunması” olarak tanımlanmıştır (28). Diğer mikrovasküler komplikasyonlar gibi hipergliseminin şiddeti ve süresi ile yakından ilişkilidir. Diğer risk faktörleri VKİ’inde fazlalık ve sigara kullanımıdır. T2DM’li hastalarda tanıdan itibaren her yıl nöropati taraması yapılmalıdır. 10 g basınç yapan monofilaman ve diapozon testi fizik muayenede uygulanmalıdır (7).

Polinöropati, mononöropati ve/veya otonom nöropati olarak görülebilir. Sadece ayak problemlerine değil, ayrıca ağrı/paraestezi, (otonomik sinir sistemi dahil olduğunda) gastrointestinal, mesane problemlerini ve cinsel problemleri içeren rahatsızlık verici bir dizi semptoma da katkıda bulunur. Kronik sensorimotor distal simetrik polinöropati en sık görülen formudur. Hastalar genelde yanma, karıncalanma ve uyuşma tarifler. Semptomlar özellikle geceleri şiddetlenir. Fizik muayenede hafif dokunma, vibrasyon, ısı duyularında kayıp ve derin tendon reflekslerinde kayıp saptanabilir. Mononöropati ise en çok 3. Kraniyal sinirde diplopi ile beraber saptanır. Fizik muayenede pitozis ve pupil refleksi normalken oftalmopleji ile gözlenir. Daha seyrek olarak IV, VI ve VII. Sinirler de tutulabilir. Etiyolojide vasküler nedenler de düşünülmektedir ve geri dönüşümlüdürler.

Kolinerjik, adrenerjik ve peptiderjik sistemlerin tutulabildiği otonom nöropati ise bazen daha riskli sonuçlara yol açar. Kardiyovasküler otonom nöropati söz konusu olduğunda aritmiler, ani ölüm, ortostatik hipotansiyon, istirahat taşikardisi gibi durumlar görülebilir ve bu hastaların yaşam süreleri kısalmıştır. Gastrointestinal sistemde gastroparezi, özefagus disfonksiyonu, ishal veya kabızlık olabilir. Nörojenik mesane ve buna bağlı sık tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları ve inkontinans gibi durumlar üriner sistemde görülebilir. Erkeklerde erektil disfonksiyon, kadınlarda seksüel disfonksiyon tanımlanmıştır. Hipoglisemiye algılamama yine otonom nöropatide görülen başka bir durumdur.

Diyabetik ağırlı nöropatide kan şekeri regülasyonu dışında analjezikler, trisiklik antidepresanlar, duloksetin, gabapentin, pregabalin gibi ilaçlar kullanılabilir. Otonom nöropati varlığında ise semptomla spesifik tedaviler gündeme gelir (7) (14) (17).

2.5.4 Makrovasküler Hastalık

Makrovasküler komplikasyonların gelişiminde ateroskleroz gelişimi en önemli aşamalardan biridir. Aterosklerozun periferik vasküler sistem ve koroner arter duvarlarındaki kronik inflamasyon sonucu gelişen mekanizmalarla ortaya çıktığı düşünülmektedir (29).

Diyabet bir kişide kardiyovasküler hastalık gelişme riskini belirgin şekilde arttırır. Kesin mekanizmalar bilinmese de bu iki klinik durum arasındaki ilişki açıktır. Ayrıca hipertansiyon, dislipidemi, sigara kullanımı, obezite ve aile öyküsü diğer önemli risk faktörleridir (7). T2DM'li hastalarda kardiyovasküler hastalıklar

en önemli ölüm sebebidir (30). Yapılan çalışmalar diyabetli hastalarda KVVH riskinin daha önce miyokard enfarktüsü geçiren diyabetik olmayan kişilerle eşdeğer olduğunu göstermiştir (31). Bu bulgulardan sonra ADA ve American Heart Association (AHA) kılavuzlarında diyabetin risk faktörü olmaktan ziyade koroner arter hastalığı eşdeğeri olduğunu belirtmişlerdir (32).

T2DM iskemik hastalık, inme ve aynı zamanda ölüm için de bağımsız risk faktörü olarak görülmektedir (33). T2DM’li kişiler arasında kadınlar erkeklere göre koroner arter hastalığı açısından daha fazla risk taşırlar. Aynı zamanda serebrovasküler hastalıklar açısından yine benzer mekanizmalar ile T2DM varlığında %150-400 arasında risk artışı söz konusudur (34) (35).

2.5.5 Diyabetik Ayak

Diyabetik ayak problemleri; ayağın yaygın akut enfeksiyonları, ayak ülserleri ve Charcot nöroartropatisi olarak 3 ana başlıkta toplanabilir. Diyabetik ayak patogenezinde nöropati, iskemi, dolaşım bozukluğu ve enfeksiyonlar rol oynar. Uzun kayba kadar ilerleyebilen önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Basit nöropatik ülserlerden selülit ve hatta osteomyelite kadar farklı klinikler bulgularla seyreder. Dünya’da non-travmatik amputasyonların en önemli sebebidir. Diyabetik hastaların %15’inde ayak ülseri gelişir ve diğer ayakta da ülser riski artar. Ülserler en sık ayak başparmağı ve metatarsfalangeal bölgede gelişir. Diyabetik ayaktaki otonom nöropatiye bağlı terleme bozukluğu ve yüzeysel kan akımında azalma süreci hızlandırır. Diyabetik ayakta ağrı duyusunun kaybı nedeniyle doku bütünlüğünü bozan basit kesi veya batmalar ülser gelişimini tetikleyebilir. Pozisyon hissi kaybı, kas atrofisi ve pençe parmak gelişimi, basınç

bölgelerinin değişmesi de ülser gelişimini kolaylaştırır. Periferik arter hastalığı varlığı yara iyileşmesini geciktirir. Hastaların eğitimi ve yaşam tarzında yapılacak değişiklikler çok önemlidir. Hastalara yalınayak gezmeleri, rahat ve yumuşak deri ayakkabı giymeleri, yeni ayakkabılarını denerken bir süre ayaklarını gözlemlmeleri, tırnaklarını düz kesmeleri ve derin kesmemeleri, nasırlarını steril olarak sağlık ekibinin temizlemesi gerektiği, ayaklarını ısıcağa dayamamaları, ayaklarını kremle nemlendirmelerini, her gün yıkayıp kuruladıktan sonra altını, üstünü ve parmak aralarını dikkatlice kontrol etmeleri öğütlenmelidir. Ülser oluştuğunda ayak mutlaka istirahate alınmalı, derinden aspirasyon ile veya kültür ile antibiyogram yapılarak uygun antibiyoterapi verilmelidir. Debridmanla sağlam dokuya ulaşıp enfeksiyon temizlenmeli, gerekiyorsa kanlanma ve iskemi değerlendirilerek revaskülarizasyon amacıyla gereken girişim yapılmalıdır. Diyabetik ayak problemi birden çok disiplini ilgilendiren ve endokrinologlar ile birlikte ortopedist, kalp damar cerrahı, enfeksiyon uzmanı ve plastik cerrahların uyum içerisinde beraber çalışmasını gerektirebilecek bir klinik tablodur. Stafilokoklar (özellikle MRSA), Grup A ve B Streptokoklar ve anaeroplara enfekte ülserlerde en sık karşılaşılan mikroorganizmalardır. Hafif ve uzvu tehdit etmeyen enfeksiyonlar oral antibiyoterapi ile takip edilebilir. Tedaviye yanıt vermeyen kronik ülserler osteomyelit açısından değerlendirilmelidir. Ayak grafileri bu konuda tanıya yardımcı olabilir. MR görüntüleme ve sintigrafik yöntemler daha spesifik ve sensitif araçlardır. Osteomyelit varlığında intravenöz antibiyotik tedavisi uzun süreyle verilmesi gerekir. Debridman ve revaskülarizasyon açısından gerekirse planlama yapılmalıdır. Klinik tablo ne olursa olsun tedavideki

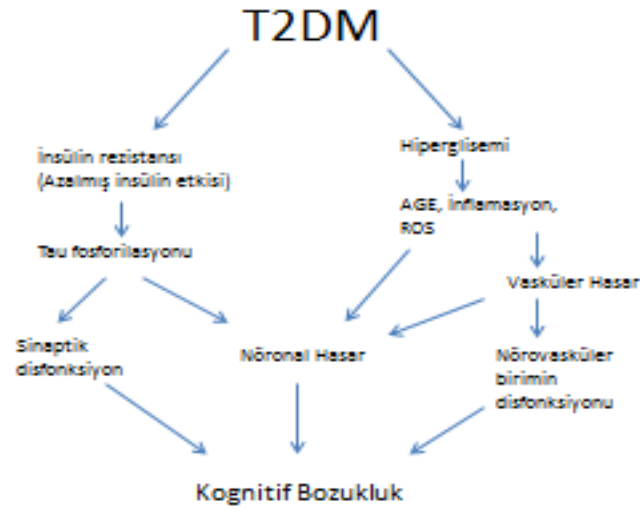
en önemli basamaklardan birisinin optimal kan şekeri kontrolü olduğu unutulmamalıdır (7) (14) (17).

2.5.6 Diyabet Ve Demans

Epidemiyolojik veriler T2DM’te demans riskinin arttığını desteklemektedir. Fakat T2DM ile demans arasında birbiri ile nasıl bağlantılı olduğu halen kesin olarak bilinmemektedir. Son yıllarda diyabet ve bilişsel bozuklukların ilişkisine artan bir ilgi vardır. Yapılan çalışmalar T2DM’in kognitif disfonksiyon ve demans için risk faktörü olduğunu göstermiştir (36) (37). Bu risk hem Alzheimer, hem de vasküler demans için geçerlilik göstermekle birlikte; özellikle vasküler demans gelişiminde daha büyük risk söz konusudur (38). Hisayama çalışmasında T2DM’lilerde Alzheimer tipi demans, vasküler demans ve tüm sebeplere bağlı demansların insidansında artış görülmüştür. Aynı çalışmada AH’daki patolojik süreç olan plak oluşumunun insülin direnci ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (39). 16 çalışmanın incelendiği Biessels ve arkadaşlarının yaptığı bir incelemede AH riskinde %50-100 arası bir risk artışı; vasküler demansta ise %100-150 arası bir risk artışı saptanmıştır (40). Bu risk artışının yanısıra hafif kognitif bozukluğu olan diyabetik kişilerde demans gelişiminin hızlanması da söz konusudur (41).

T2DM hastalarında demansın en önemli sebebi, diyabetik olmayan bireylerde de olduğu gibi, AH’dır (36). Diyabetik hastalar sıklıkla serebrovasküler hastalığa da sahiptir ve kliniko-patolojik çalışmalar vasküler lezyonların bilişsel bozulma eşiğini düşürerek AH’nın yıkıcı etkilerini şiddetlendirdiği görüşünü desteklemektedir (42).

T2DM ve demans arasındaki ilişkiyi destekleyen mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir ancak T2DM bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisinin, diyabetin metabolik karmaşıklığını yansıtır bir biçimde multifaktöryel olduğu düşünülmektedir. Bu konuda bazı hipotezler öne sürülmüştür (Şekil 1).



Şekil 1: T2DM ilişkili kognitif bozukluğun patogenezi (36)

T2DM’de kognitif bozukluk birçok şekilde oluşur. İnsülin direnci AH’nın patolojisinde rol oynayabilir. Oluşan AGE (İleri Glikozillenmiş Son Ürünler), ROS (Reaktif Oksijen Radikalleri) ve inflamasyon vasküler hasar ve nörovasküler birimde disfonksiyona sebep olur.

Beyindeki insülinin esas kaynağının pankreas kökenli olduğu düşünülmektedir. İnsülin pankreasta üretilerek Kan-Beyin Bariyeri’ni (KBB) geçer ve hafıza gibi bilişsel fonksiyonlar ve besin alımını düzenleme üzerinde etki gösterir (43) (44). İnsülin aynı zamanda asetilkolin üretimini sağlayan asetilkolin transferaz enziminin ekspresyonunu sağlar. Asetilkolin bilişsel fonksiyonlar üzerinde direkt etkisi olan önemli bir nörotransmitter olup diyabetik hastalardaki

nörobilişsel bozukluklarda bu durum rol oynuyor olabilir (45). Ayrıca son dönemdeki bazı çalışmalar AH patolojisinde rol oynayan amiloid-beta ($A\beta$) oligomerlerinin, patolojik bağlanımını insülin sinyalinin engellediğini göstermiştir (46).

İnsülinin daha önce de bahsedildiği gibi beyinde birçok görevi vardır. İnsülin direnci durumunda bu görevlerde aksamalar meydana gelir. İnsülin direnci ile beraber hormonun KBB'den transportu bozulur ve beyindeki düzeyinde azalma meydana gelir (47) (48). Yapılan çalışmalarda erken dönemdeki Alzheimer hastalarında intranazal insülin kullanımının faydası gösterilmiştir (49).

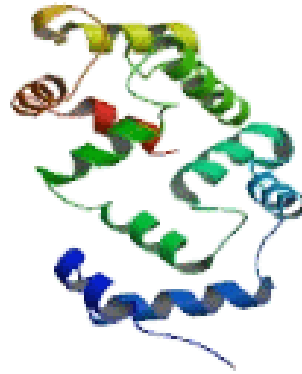
Dişabet tedavisinin demans riskini azaltıp azaltmadığı da net değildir. Yapılan çalışmalarda insülin tedavisi alan hastalarda daha yüksek oranda demans saptanmıştır (50). Ancak bu durum aynı zamanda daha ciddi bir dişabete işaret etmekte olduğu için net bir ilişki kurulamamıştır. Abbatecola ve arkadaşlarının 2 farklı grup oral anti-dişabetik tedavi alan 156 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada post prandiyal kan şekeri yükselmelerinin daha fazla olan dişabetlilerde, 1 yıllık takipte bilişsel performanstaki düşüşlerin daha çok yaşandığı saptanmıştır (51).

Bazı çalışmalar AH'daki patolojik süreçte insülin sinyal yolağının etkilerinin $A\beta$ metabolizması ve tau fosforilasyonu üzerinden olduğunu desteklemektedir (52). İnsülin sinyali PIK3/akt yolağını aktive eder ve bu da Glikojen Sentaz Kinaz 3β (GSK- 3β) inaktivasyonuna neden olur. GSK- 3β Alzheimer'daki en önemli patolojik mekanizmalardan biri olan tau fosforilasyonunu düzenler. Daha az insülin sinyali GSK- 3β 'nın aktivitesinin

artmasına ve tau fosforilasyonunun artmasına sebep olabilir. Bu da nörofibriler yumakların oluşumunu arttırıyor olabilir (53). İnsülin sinyalinin azalması aynı zamanda Insulin Degrading Enzyme (IDE) sentezinin azalmasıyla sonuçlanır. İnsülini parçalamasının dışında A β yıkımını da sağlayan bu enzimin miktarının azalması daha fazla amiloid birikimine neden olur. Diyabet olsun veya olmasın AH'daki patolojik oluşum mekanizmaları hala kesin ortaya konamamış ve tartışmaya açıktır (54).

Diyabetik hastalarda sıklıkla iskemik beyin lezyonları mevcuttur. Asemptomatik olan serebral enfarktılar bile diyabetik hastalarda kognitif fonksiyon üzerine olumsuz etkide bulunur (55). Diyabet aynı zamanda mikrovasküler endotelial hücrelerin fonksiyonlarını da etkiler. Endotelial hücrelerdeki bu etkilenme sonucu KBB fonksiyonunda bozulma meydana gelir ve bu durum nörodejenerasyon ve nöroinflamatuvar reaksiyonlara öncülük eder (56).

VILIP-1, 191 aminoasitten oluşan düşük moleküler ağırlıklı (yaklaşık 22 kDa) bir sitoplazmik proteindir. Bu protein, nöronal kalsiyum sensor protein ailesinin bir üyesidir ve nöronlarda kalsiyum aracılıklı sinyal iletiminde rol oynar.



Şekil-2: VILIP-1 moleküler yapısı

Çoğunlukla beyinde sinir hücrelerinde bulunur ancak periferik olarak karaciğer, akciğer, böbrek, dalak, pankreas ve kolonda da yerleşimi vardır. Sinir hücrelerinde cAMP ve cGMP'nin rol aldığı sinyal iletiminde, embriyonik böbrek hücrelerinde, pankreatik beta hücrelerinde ve bazı deri tümörlerinde gösterilmiştir (57) (58) (59) (60). VILIP-1 beyin hasarı ve bazı nörodejeneratif hastalıklar için BOS'ta bir belirteç olarak tanımlanmıştır (61) (62) (63). Alzheimer'da beyinde oluşan patolojik değişiklikler ile kalsiyum aracılıklı nöron hasarının ilişkilendirilmesinde VILIP-1 kritik rol oynar (64). Alzheimer'ın sebep olduğu patoloji VILIP-1 içeren nöronlarda hasara sebep olarak bu proteinin Beyin Omurilik Sıvısı (BOS)'ndaki düzeyinin artmasına sebep olabileceği belirtilmiştir (65). Yapılan klinik çalışmalarda da Alzheimer hastalarında normal sağlıklı bireylere göre BOS'ta anlamlı olarak daha yüksek düzeylerde saptanmıştır (66). VILIP-1 pankreas α ve β hücrelerinde de bulunarak insülin sekresyonu ve gen ekspresyonunda rol oynamaktadır (5). Ancak bu proteinin daha önce diyabetik hastalar üzerinde yapılmış bir klinik çalışması yoktur. Nörodejeneratif hastalıklarda yapılan çalışmalar da genelde VILIP-1 proteinin BOS düzeyleri ile ilgili olan çalışmalardır.

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmaya, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma hastalıkları Polikliniği ve Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Geriatri Polikliniği'ne başvuran 40-90 yaş arası 68 T2DM'li ve 14 sağlıklı gönüllü alındı. Hastalar diyabetin komplikasyonlarına göre;

1. Grup: Komplikasyon görülmeyenler, (Ksuz G)
2. Grup: Mikrovasküler komplikasyonlular, (Mik KG)
3. Grup: Makrovasküler komplikasyonlular (Mak KG)
4. Grup: Demanslılar olmak üzere 4 gruba ayrıldı. (Dem G)

Mikrovasküler komplikasyonlar grubuna; nefropati, retinopati ve nöropatisi var olan hastalar dahil edildi.

Makrovasküler komplikasyonlar grubuna; koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı ve diyabet tanısından sonra gelişen hipertansiyonu olanlar dahil edildi.

Son evre böbrek yetmezliği, dekompanse kalp yetmezliği, kronik karaciğer yetmezliği, son 5 yıl içerisinde malignite tanısı almış olanlar, gebeler, nörolojik sistem hasarına sebep olabilecek herhangi bir hastalığı bulunanlar çalışmaya alınmadı.

Çalışma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi yerel Etik Kurulu'ndan onay alındı. Katılan tüm hastalar ve sağlıklı gönüllülerden yazılı ve sözlü onamları alındı. Demans tanılı hastaların yakınları eşliğinde bilgilendirme yapılmış ve hastanın kognitif fonksiyonu göz önüne alınarak gerektiğinde yakınlarından da onam alınmıştır.

Hastaların yaş, cinsiyet, diyabet yaşı, sistolik ve diastolik tansiyon ölçümleri, boy, kilo ve vücut kitle indeksleri ve ikincil hastalıkları kaydedildi. Hastaların semptomları sorgulandı.

Diyabetik nöropati için ekstremitelerde bilateral ve simetrik olarak tariflenen yanma, karıncalanma ve uyuşma kaydedildi. Hastalara yüzeysel dokunma, sıcak-soğuk ısı farkı duyusu muayenesi yapıldı. Derin duyu muayenesi için diapozonla vibrasyon duyusu muayenesi ve Romberg testi yapıldı. Hastalarda klinik semptomların varlığında veya duyu muayenelerinden en az birinin patolojik olması durumunda periferik nöropati varlığı kabul edildi.

Mikroalbüminüri, makroalbüminüri ve CKD-EPI formülasyonuna göre ölçülen GFR'nın 90 ml/dk'nın altında olması nefropati olarak kabul edildi.

Retinopati oftalmolojist tarafından yapılan fundoskopik göz muayenesinde proliferatif veya non-proliferatif diyabetik retinopati bulguları olması olarak kabul edildi.

Diyabet tanısı sonrası gelişen koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalıklar ve periferik arter hastalıkları makrovasküler gruba dahil edildi.

Demansı olan diyabetik hastalar grubu Hacettepe Üniversitesi Geriatri Polikliniği'nde tanısı kesinleşmiş ve tedavisi ile takibi yapılan hastalardan seçildi. Hastaların kognitif durumları Geriatri uzmanları tarafından öykü, muayene, bilişsel skrolama ve görüntüleme yöntemleri kullanılarak değerlendirildi.

Hastalarda en az 8 saatlik açlık sonrası Serum VILIP-1 düzeyi için venöz kan örneği alındı. Tüm örnekler sabah 08:00-10:00 arası alınmış ve 3000 rpm'de 10 dk santrifuj edilerek -80 derecede ölçüm yapılınca kadar saklandı. Serum örnekleri Biovendor[®] VILIP-1 Human ELISA Kit kullanılarak bir defada analiz edildi.

İstatistiksel analiz SPSS 15.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler için kategorik verilerde frekans ve yüzdelik değerleri, sürekli veriler için ortalama+- standart sapma değerleri verilmiştir. Değerlendirmelerde iki grup arasındaki ölçümsel verilerin karşılaştırılmasında veriler normal dağılıma uyuyorsa Student's testi, uyumuyorsa Mann-Whitney-U testi kullanılmıştır. İki'den fazla grup arasındaki ölçümsel verilerin karşılaştırılmasında veriler normal dağılıma uyuyorsa Anova testi, uyumuyorsa Kruskal Wallis-H testi kullanılmıştır. Korelasyon analizleri Spearman Korelasyon Analizi kullanılarak yapılmıştır. İstatistiklerde anlamlılık sınırı $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplamda farklı komplikasyon gruplarından 68 T2DM'li hasta ve 14 sağlıklı gönüllü katıldı. Katılımcıların 47'si kadın (%57,3), 35'i erkekti (%42,7). Sağlıklı gönüllüler grubunda 14 olgu (%17,1), komplikasyonsuz T2DM grubunda 15 olgu (%18,3), mikrovasküler komplikasyonlu T2DM grubunda 15 olgu (%18,3), makrovasküler komplikasyonlu T2DM grubunda 18 olgu (%22,0) ve demanslı T2DM grubunda 20 olgu (%24,4) bulunuyordu (Tablo 5).

Tablo 5: Grupların frekans dağılımları		
Gruplar	Sayı	Yüzde
Sağlıklı Kontroller	14	17,1
Komplikasyonsuz T2DM	15	18,3
Mikrovasküler T2DM	15	18,3
Makrovasküler T2DM	18	22,0
Demans ve T2DM	20	24,0

Çalışmaya katılan bireylerdeki demografik özellikler Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: Grupların demografik özellikleri

	SKG (n=14)	KsuzG (n=15)	MikKG (n=15)	MakKG (n=18)	DemG (n=20)	p değeri
Yaş	51 (40-73)	51 (44-70)	49 (35-60)	59 (40-74)	77 (69-84)	<0,001
E/K	9/5	3/12	5/10	9/9	9/11	0,147
VKİ	25,7 (22,9-29,7)	27,8 (22,5-44,4)	32,0 (22,9-38,0)	32,7 (23,0-49,4)	26,4 (18,8-34,2)	<0,001
Diyabet Yılı	0 (0-0)	5 (0-22)	6 (0-17)	7 (0-15)	7 (0-35)	<0,001

(Parametrelerde medyan değerleri kullanılmıştır. Minimum ve maksimum değerler parantez içinde verilmiştir.)
(SKG: Sağlıklı Kontroller Grubu, KsuzG: Komplikeşonsuz T2DM, MikKG: Mikrovasküler Komplikeşonlu T2DM, MakKG: Makrovasküler Komplikeşonlu T2DM, DemG: Demanslı T2DM grubu), VKİ: Vücut Kitle İndeksi, E/K: Erkek/Kadın

Gruplar demografik ve fiziksel özelliklerine göre kendi aralarında karşılaştırıldığında yaş ve VKİ açısından farklılık içeriyordu. Yaş açısından bakıldığında bu farklılık makrovasküler grup ve demans grubundan kaynaklanıyordu. Bu iki grubun yaş ortalaması diğer gruplardan yüksekti. Diyabetik gruplar kendi arasında diyabet yılı açısından benzerdi (Tablo 6). Gruplar yapılan analizlerde Hemogloblin, HbA1c, AKŞ, ALT, Kreatinin, LDL değerleri açısından anlamlı derecede farklılık içeriyordu (Tablo 7).

Tablo 7: Grupların biyokimyasal medyan değerleri ve standart sapmaları

	SKG (n=14)	KsuzG (n=15)	MikKG (n=15)	MakKG (n=18)	DemG (n=20)	p değeri
Hb	14,6 ± 1,39	13,9 ± 1,1	13,5 ± 1,3	13,2 ± 2,1	13,1 ± 1,0	0,033
Lökosit	7392 ± 1536	7786 ± 2051	7900 ± 1886	8226 ± 1799	7661 ± 2597	0,832
HbA1c	5,1 (4,5-5,6)	6,9 (5,9-9,9)	6,3 (5,6-9,2)	6,7 (5,9-10,2)	7,4 (5,2-13,9)	<0,001
AKŞ	83 (73-94)	125 (85-212)	117 (60-375)	118 (82-224)	151 (81-414)	<0,001
ALT	18 (14-35)	25 (6-74)	21 (9-54)	16 (8-50)	15 (6-25)	0,005
Kreatinin	0,89 (0,66-1,18)	0,69 (0,53-0,88)	0,69 (0,52-0,98)	0,75 (0,54-1,09)	0,97 (0,41-1,39)	0,004
LDL	125 ± 27	125 ± 27	109 ± 28	106 ± 36	138 ± 36	0,019
TSH	2,37 (1,43-4,70)	1,86 (0,86-4,80)	2,0 (0,76-4,0)	1,74 (0,18-5,20)	1,22 (0,02-10,40)	0,086
B12	287 (191-542)	278 (184-712)	277 (206-587)	283 (203-864)	311 (189-2000)	0,979

(Parametrelerde medyan değerleri kullanılmıştır. Minimum ve maksimum değerler parantez içinde verilmiştir.)
(SKG: Sağlıklı Kontroller Grubu, KsuzG: Komplikeşonsuz T2DM, MikKG: Mikrovasküler Komplikeşonlu T2DM, MakKG: Makrovasküler Komplikeşonlu T2DM, DemG: Demanslı T2DM grubu, AKŞ: açlık kan şekeri, ALT: Alanin Amino Transferaz, LDL: Düşük dansiteli Lipoprotein, B12: Vitamin B12 düzeyi)

Çalışmaya alınan T2DM’li hastalarda nefropati %42,6, nöropati % 26,5, retinopati %14,7, koroner arter hastalığı %26,5, serebrovasküler hastalık %8,8, periferik arter hastalığı %4,4 oranında saptandı. Hipertansiyon T2DM’li hastaların %50’sinde saptandı. Mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar ile VILIP-1 düzeyleri arasındaki ilişki ayrı ayrı analiz edildi. Nefropati, nöropati, retinopati, hipertansiyon, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalık veya koroner arter hastalığı olması VILIP-1 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmadı. Bu komplikasyonlardan nöropatinin varlığında VILIP-1 düzeyleri daha yüksek ölçüldü. Sonuç istatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da p değeri anlamlılık düzeyi olan 0,05’e yakındı (p=0,063).

Erkek ve kadınlar arasında serum VILIP-1 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 8).

Tablo 8: Erkek ve kadınlarda VILIP-1 medyan değerleri			
	Erkek (n=35)	Kadın (n=47)	p değeri
VILIP-1	0,080 (0,009-0,587) ng/ml	0,039 (0,011-0,887) ng/ml	0,690

(VILIP-1 medyan değerleri kullanılmıştır. Minimum ve maksimum değerler parantez içinde verilmiştir.)

Diyabetik tüm bireyler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yaş, VKİ, Hb, HbA1c, AKŞ, TSH değerleri bakımından kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptandı (Tablo 9). Çalışmaya katılan diyabetik bireylerde medyan yaş, VKİ, HbA1c, AKŞ değerleri sağlıklı kontrollere göre daha yüksek saptandı. Hemoglobin ve TSH medyan değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olacak şekilde daha düşüktü. Diğer değişkenlerde kontrol grubu ve tüm T2DM’li hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 9: Parametrelerin medyan değerleri ve standart sapmaları					
Değişkenler	Kontrol (n=14)	Grubu	Tüm (n=68)	Diyabetikler	P değeri
Yaş	50,5 (40-73)		56,5 (35-84)		0,037
E/K	9/5		26/42		0,073
VKİ	25,7 (22,9-29,7)		28,2 (18,8-49,4)		0,008
Hb	14,6 ± 1,39		13,4 ± 1,44		0,006
Lökosit	7391 ± 1535		7890 ± 2098		0,402
HbA1c	5,1 (4,5-5,6)		6,9 (5,2-13,9)		<0,001
AKŞ	83 (73-94)		121 (60-414)		<0,001
ALT	18 (14-35)		19 (6-74)		0,482
Kreatinin	0,89 (0,66-1,18)		0,72 (0,41-1,39)		0,053
LDL	125 ± 27		121 ± 36		0,707
TSH	2,37 (1,43-4,70)		1,57 (0,02-10,40)		0,029
B12	287 (191-542)		283 (184-2000)		0,560
Diyabet Yılı	0 (0-0)		6 (0-35)		<0,001

(Parametrelerde medyan değerleri kullanılmıştır. Minimum ve maksimum değerler parantez içinde verilmiştir. AKŞ: açlık kan şekeri, ALT: Alanin Amino Transferaz, LDL: Düşük dansiteli Lipoprotein, B12: Vitamin B12 düzeyi)

Diyabetik hastalar ile kontrol grubu VILIP-1 düzeyi açısından karşılaştırıldığında T2DM’li hastalarda medyan VILIP-1 düzeylerinin daha düşük olduğu görüldü ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,056) (Tablo 10).

Tablo 10: Kontrol Grubu ve T2DM’lerde VILIP-1 medyan değerleri					
	Kontrol (n=14)	Grubu	Tüm (n=68)	Diyabetikler	p değeri
VILIP-1	0,146 (0,013-0,887)	ng/ml	0,038 (0,009-0,738)	ng/ml	0,056

(VILIP-1 medyan değerleri kullanılmıştır. Minimum ve maksimum değerler parantez içinde verilmiştir.)

Diyabetin 10 yıldan uzun süreli olması veya 20 yıldan uzun süreli olması VILIP-1 düzeylerinde farklılık yaratmadı. Yapılan analizler Tablo-11 ve Tablo-12’de gösterilmiştir.

Tablo 11 : Kontrol Grubu ve T2DM’lerde diyabet yılına göre medyan VILIP-1 düzeyleri						
	Kontrol (n=14)	Grubu	10 yıldan az diyabet yılı (n=46)	10 yılın üzerinde diyabet yılı olanlar (n=21)		p değeri
VILIP-1	0,146 ng/ml	(0,013-0,887)	0,040 ng/ml	(0,009-0,738)	0,037 (0,015-0,587)	0,147

(VILIP-1 medyan değerleri kullanılmıştır. Minimum ve maksimum değerler parantez içinde verilmiştir.)

Tablo 12 : Kontrol Grubu ve T2DM’lerde diyabet yılına göre medyan VILIP-1 düzeyleri						
	Kontrol (n=14)	Grubu	20 yıldan az diyabet yılı (n=64)	20 yılın üzerinde diyabet yılı olanlar (n=3)		p değeri
VILIP-1	0,146 ng/ml	(0,013-0,887)	0,037 ng/ml	(0,009-0,738)	0,039 (0,015-0,189)	0,160

(VILIP-1 medyan değerleri kullanılmıştır. Minimum ve maksimum değerler parantez içinde verilmiştir.)

Hastalar aldığı tedavilere göre serum VILIP-1 düzeyleri açısından analiz edildi. Metformin kullanımı yapılan analizlerde serum VILIP-1 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadi. (p=0,739) (Tablo 13).

Tablo 13: Metformin kullanan ve kullanmayan T2DM’lilerde VILIP-1 medyan değerleri				
	Metformin (n=17)	kullanmayan (n=51)	Metformin kullanan	p değeri
VILIP-1	0,039 (0,013-0,738)	ng/ml	0,037 (0,009-0,587)	ng/ml 0,739

(VILIP-1 medyan değerleri kullanılmıştır. Minimum ve maksimum değerler parantez içinde verilmiştir.)

Aynı şekilde insülin kullanan ve kullanmayan hastalarda da serum VILIP-1 düzeyleri arasında istatistiksel fark yoktu (p=0,47) (Tablo 14).

Tablo 14: İnsülin kullanan ve kullanmayan T2DM’lilerde VILIP-1 medyan değerleri				
	İnsülin (n=51)	kullanmayan (n=17)	İnsülin kullanan	p değeri
VILIP-1	0,041 (0,009-0,738)	ng/ml	0,033 (0,011-0,238)	ng/ml 0,470

(VILIP-1 medyan değerleri kullanılmıştır. Minimum ve maksimum değerler parantez içinde verilmiştir.)

VILIP-1 düzeyleri çalışmaya katılan diyabetik hastalar ele alındığında demansı olmayanlar ile karşılaştırıldığında demansı olan bireylerde belirgin derecede yüksek bulundu (0,083 ng/ml-0,028 ng/ml) (Tablo 15). Bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.001).

Tablo 15: Demansı olan ve olmayan diyabetik bireylerde medyan VILIP-1 değerleri				
	Demansı olan (n=20)	diyabetikler (n=48)	Demansı olmayan	p değeri
VILIP-1	0,083 (0,015-0,738)	ng/ml	0,028 (0,009-0,587)	ng/ml 0,001

(VILIP-1 medyan değerleri kullanılmıştır. Minimum ve maksimum değerler parantez içinde verilmiştir.)

T2DM ve demansı olan 20 hastanın sadece 3 tanesini Vasküler Demanslı hastalar oluştuyordu. Diğer 17 hastada Alzheimer mevcuttu. Bu hastalar arasında VILIP-1 düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 16).

Tablo 16: Alzheimer ve Vasküler Demanslı T2DM Hastalarında medyan VILIP-1 değerleri			
	VaD (n=3)	Alzheimer (n=17)	p değeri
VILIP-1	0,112 (0,031 – 0,238) ng/ml	0,080 (0,015 – 0,738) ng/ml	0,689

(VILIP-1 medyan değerleri kullanılmıştır. Minimum ve maksimum değerler parantez içinde verilmiştir.)
(VaD: Vasküler Demans)

Demansı olmayan diyabetik bireyler sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında serum VILIP-1 düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük olduğunu saptadık (p=0,019). Bu analiz Tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 17: Demansı olmayan diyabetikler ile sağlıklı kontrol grubu serum VILIP-1 düzeyleri			
	Kontrol (n=14)	Grubu Demans olmayan diyabetikler (n=48)	p değeri
VILIP-1	0,146 (0,013-0,887) ng/ml	0,028 (0,009-0,587) ng/ml	0,019

(VILIP-1 medyan değerleri kullanılmıştır. Minimum ve maksimum değerler parantez içinde verilmiştir.)

AH görülen diyabetliler sağlıklı gönüllüler grubu ile karşılaştırıldığında serum VILIP-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 18).

Tablo 18: Alzheimerlı diyabetikler ile sağlıklı gönüllülerin medyan VILIP-1 değerleri			
	Kontrol (n=14)	Grubu Alzheimer (n=17)	p değeri
VILIP-1	0,146 (0,013-0,887) ng/ml	0,080 (0,015 – 0,738) ng/ml	0,544

(VILIP-1 medyan değerleri kullanılmıştır. Minimum ve maksimum değerler parantez içinde verilmiştir.)

AH görülen diyabetikler ile demansı olmayan diyabetikler arasında yapılan analizde serum VILIP-1 düzeyleri AH görülen diyabetiklerde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksekti (Tablo 19)

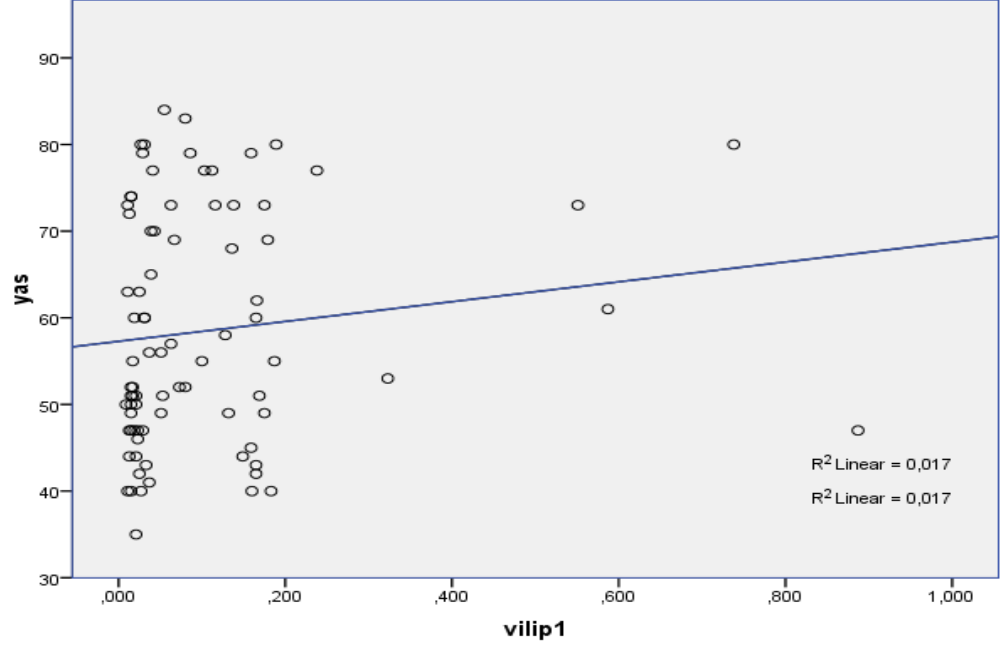
Tablo 19: Alzheimerlı diyabetikler ile demans görülmeyen diyabetiklerde VILIP-1 değerleri			
	Demans olmayan diyabetik (n=48)	Alzheimer (n=17)	p değeri
VILIP-1	0,028 (0,009-0,587) ng/ml	0,080 (0,015 – 0,738) ng/ml	0,003

(VILIP-1 medyan değerleri kullanılmıştır. Minimum ve maksimum değerler parantez içinde verilmiştir.)

Demans yılı ile serum VILIP-1 düzeyleri arasında ilişki kurulamadı. Demans süresi 0-3, 4-6 ve 7-9 yıl arasında olan diyabetik demanslı bireylerde yapılan subgrup analizinde serum VILIP-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,937$). Analiz sonucu elde edilen Box-Plot grafiği Şekil-7’de verilmiştir.

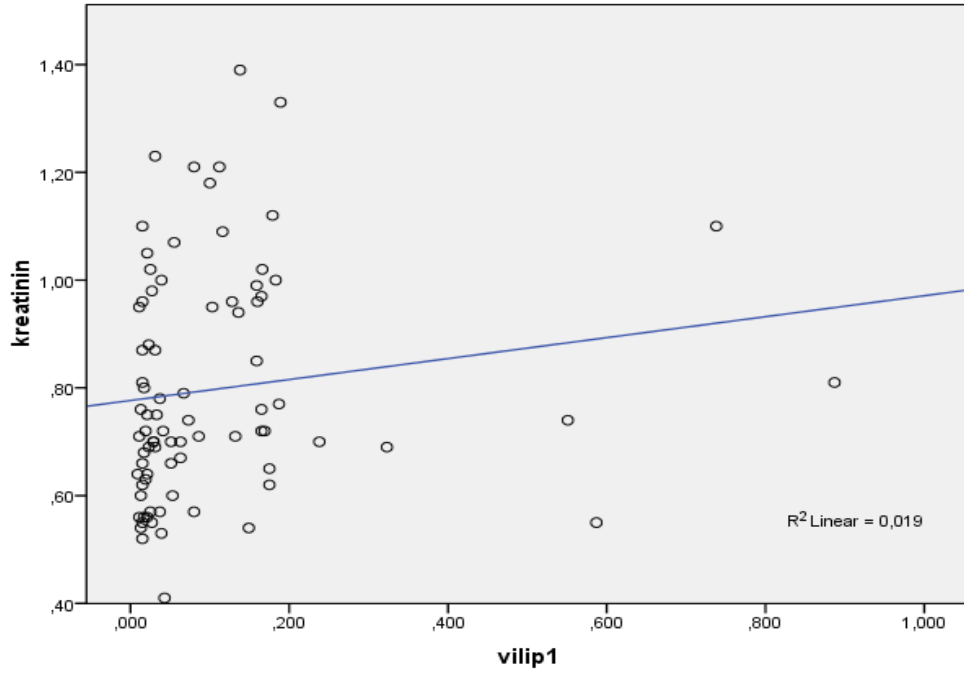
VILIP-1 düzeylerinin hangi parametrelerden etkilendiği Spearman Korelasyonu ile Analiz edildi. Sonuçlar Tablo 20’de verilmiştir. Yapılan analiz sonucunda yaş ve kreatinin düzeyleri ile pozitif yönde zayıf oranda anlamlı korelasyon saptanmıştır (Şekil 3, Şekil 4). VKİ ile ise zayıf yönde negatif yönde anlamlı korelasyon bulunmuştur (Şekil 5). Hb, HbA1c ve AKŞ düzeyleriyle VILIP-1 arasında ise anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Tablo 20: Spearman Korelasyon Analizi								
		Yaş	VILIP-1	Cre	HbA1c	AKŞ	VKİ	Hb
Yaş	Correlation Coefficient	1,000	,218*	,263*	,203	,232*	-,145	-,212
	Sig. (2-tailed)	.	,049	,017	,069	,036	,217	,055
	N	82	82	82	81	82	74	82
VILIP-1	Correlation Coefficient	,218*	1,000	,292**	-,085	-,004	-,240*	,104
	Sig. (2-tailed)	,049	.	,008	,448	,973	,039	,351
	N	82	82	82	81	82	74	82
Cre	Correlation Coefficient	,263*	,292**	1,000	,024	,042	-,236*	,295**
	Sig. (2-tailed)	,017	,008	.	,832	,710	,043	,007
	N	82	82	82	81	82	74	82
HbA1c	Correlation Coefficient	,203	-,085	,024	1,000	,769**	,220	-,219*
	Sig. (2-tailed)	,069	,448	,832	.	,000	,061	,050
	N	81	81	81	81	81	73	81
AKŞ	Correlation Coefficient	,232*	-,004	,042	,769**	1,000	,224	-,145
	Sig. (2-tailed)	,036	,973	,710	,000	.	,055	,193
	N	82	82	82	81	82	74	82
VKİ	Correlation Coefficient	-,145	-,240*	-,236*	,220	,224	1,000	-,219
	Sig. (2-tailed)	,217	,039	,043	,061	,055	.	,061
	N	74	74	74	73	74	74	74
Hb	Correlation Coefficient	-,212	,104	,295**	-,219*	-,145	-,219	1,000
	Sig. (2-tailed)	,055	,351	,007	,050	,193	,061	.
	N	82	82	82	81	82	74	82
*Cre: Kreatinin, AKŞ: Açlık Kan Şekeri, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, Hb: Hemoglobin								



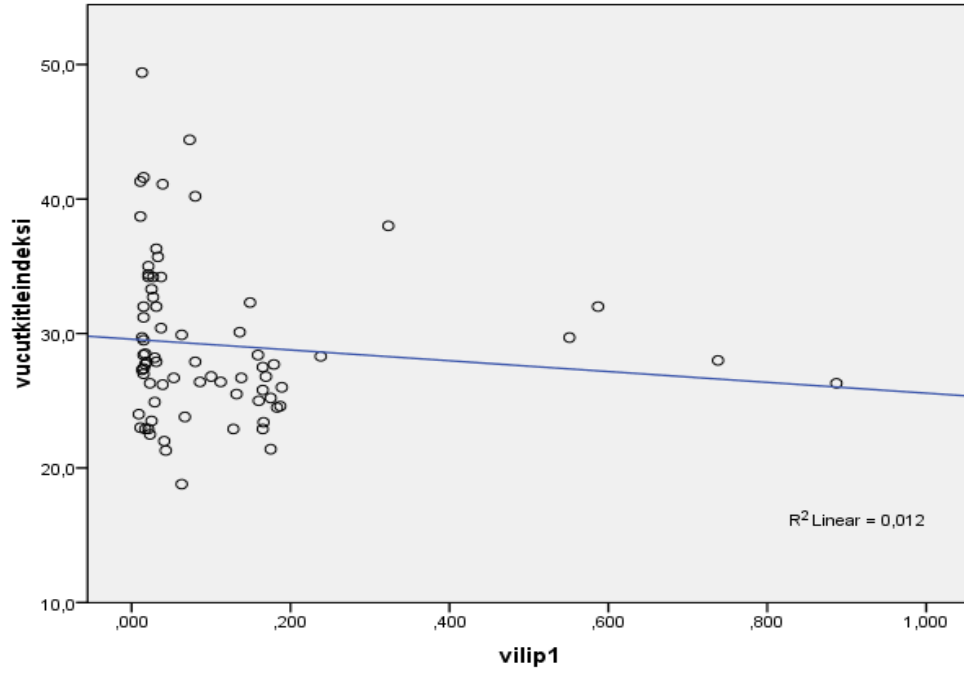
(Şekil 3: VILIP-1 düzeyleri ve yaş parametreleri ile oluşturulan Spearman Korelasyon Analizi Grafiği)

Şekil-3'te yaş ile serum VILIP-1 düzeyleri arasındaki pozitif korelasyon görülmektedir. Korelasyon katsayısı 0,218 olarak saptanmıştır ($p=0.049$). Yaş ile serum VILIP-1 düzeyleri arasında pozitif yönde zayıf bir korelasyon mevcuttur. Yaş arttıkça serum VILIP-1 düzeyleri de artmaktadır.



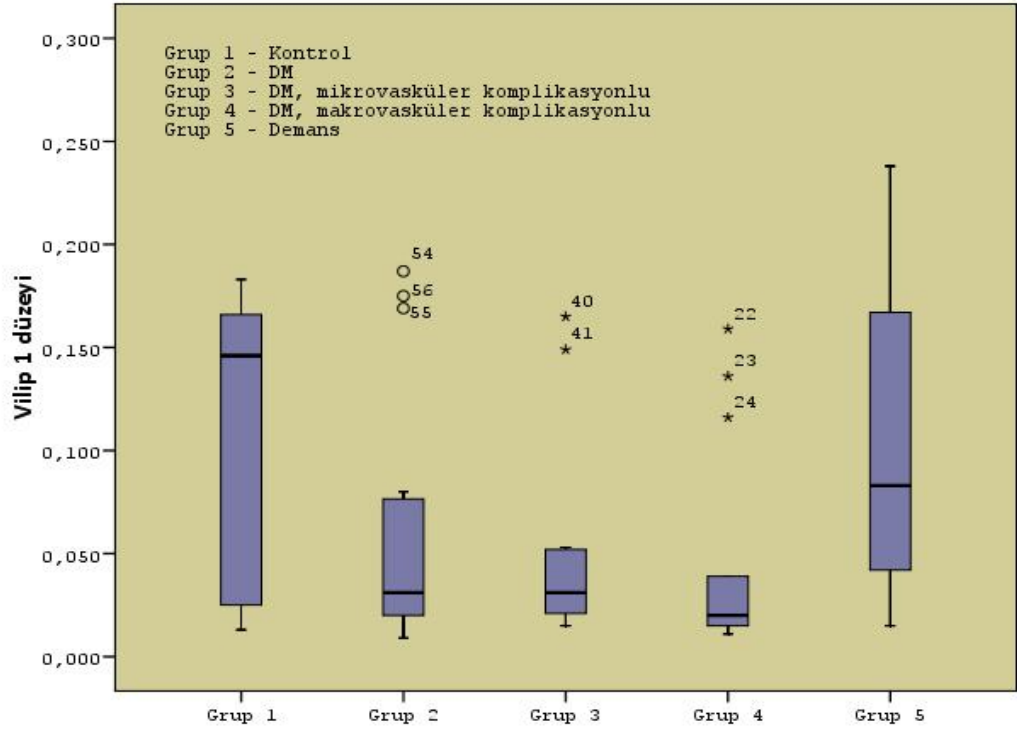
(Şekil 4: VILIP-1 düzeyleri ve kreatinin parametreleri ile oluşturulan Spearman Korelasyon Analizi grafiği)

Şekil-4'te kreatinin ile serum VILIP-1 düzeyleri arasındaki pozitif korelasyon görülmektedir. Korelasyon katsayısı 0,292 olarak saptanmıştır ($p=0.008$). Kreatinin ile serum VILIP-1 düzeyleri arasında pozitif yönde zayıf bir korelasyon mevcuttur. Kreatinin düzeyi arttıkça serum VILIP-1 düzeyleri artmaktadır.



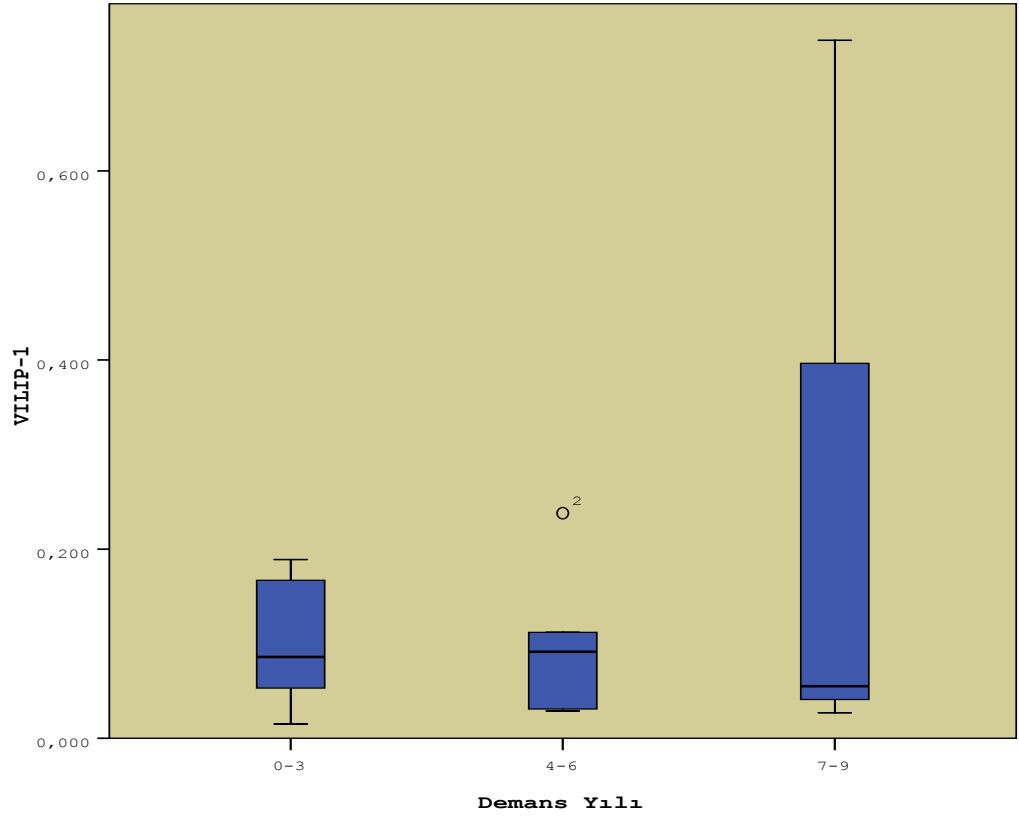
(Şekil 5: VILIP-1 düzeyleri ve VKİ parametreleri ile oluşturulan Spearman Korelasyon Analizi grafiği)

Şekil-5'te vücut kitle indeksi ile serum VILIP-1 düzeyleri arasındaki negatif korelasyon görülmektedir. Korelasyon katsayısı -0,240 olarak saptanmıştır ($p=0.039$). VKİ ile serum VILIP-1 düzeyleri arasında negatif yönde zayıf bir korelasyon mevcuttur. VKİ arttıkça serum VILIP-1 düzeyleri azalmaktadır.



(Şekil 6: VILIP-1 düzeylerinin gruplara göre Box-Plot grafiği ile dağılımları)

Şekil 6’da serum VILIP-1 düzeylerinin Box-Plot grafiği görülmektedir. Demansı olmayan diyabetik hastalarda medyan serum VILIP-1 düzeyleri sağlıklı gönüllülere oranla daha düşüktür. Demansı olan diyabetiklerde ise düzeyler diğer diyabetiklere göre daha yüksek bulunmuştur.



(Şekil 7: Demans yılına göre serum VILIP-1 düzeylerinin Box-Plot grafiği)

Şekil 7’de demanslı diyabetiklerde demans yılına göre serum VILIP-1 düzeylerinin grafiği görülmektedir. Yapılan analizlerde demans yılına göre oluşturulan subgrup analizinde anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,937$)

5. TARTIŞMA

Hem T2DM hem de AH’nın sıklığında son dönemde artış olması bu hastalıkların gün geçtikçe daha büyük bir sağlık problemi haline gelmesine sebep olmaktadır. Son dönemde T2DM ile demans arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışma yapılmıştır. Bu ilişkiyi destekleyen mekanizmalar kesin olarak bilinmemektedir ancak T2DM’in bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisinin

multifaktöryel olduğu düşünülmektedir. Bu ilişkiyi gösterebilecek yeni moleküllere ve klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

VILIP-1 Nöronal Kalsiyum Sensor Proteinleri'nden birisi olup AH patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir. Bu proteinin SSS dışında periferik dokularda da bazı rolleri olduğu bilinmektedir. Dai ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptığı çalışmada fare pankreasında α ve β hücrelerinde ekspresyonu gösterilmiş ve insülin sekresyonunda rol oynadığı saptanmıştır. Asinar hücrelerde ekspresyon görülmemiş ve VILIP-1'in sadece endokrin fonksiyonlar üzerinde etkisi olduğu düşünülmüştür. VILIP-1 artışı ile beraber glukozla stimüle olan insülin sekresyonunda artış görülmüştür. Bazal insülin salınımında ise VILIP-1'in etkisinin olmadığı belirtilmiştir (5). Bizim çalışmamızda serum VILIP-1 düzeyleri bütün diyabetik hastalarda sağlıklı gönüllülere göre daha düşük olarak saptandı. Sonuç istatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da p değeri 0,056 olarak bulundu. Demans hastalarında yüksek VILIP-1 düzeyi olması sebebiyle; demans hastalarını dışlayarak, diğer tüm diyabetik olgular ile kontrol grubunun VILIP-1 düzeylerini karşılaştırdığımızda diyabetiklerde daha düşük VILIP-1 düzeyleri olduğunu tespit ettik. Ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,019$). T2DM'li bireylerde serum VILIP-1 düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu ancak demansı olan diyabetik bireylerde düzeylerin tekrar arttığı görülmektedir (Şekil 6). Demansı olmayan diyabetik bireylerdeki VILIP-1 düzeyindeki bu düşüklük diyabet patofizyolojisinde zamanla görülen glukoz ile stimüle olan insülin salınımındaki bozulmayla ilişkili olabilir. Bu sonuç Dai ve ark. belirttiği (5) fare pankreası adacık hücrelerindeki VILIP-1'in endokrin rolünün insanlarda da

geçerli olabileceğinin klinik göstergesi olabilir. Daha düşük VILIP-1 düzeyleri glukoz ile stimule olan insülin salınımında azalmaya ve sonuç olarak hiperglisemiye sebep oluyor olabilir.

Çalışmamızda periferik venöz kandan analiz edilen serum VILIP-1 düzeyleri oldukça düşük seviyelerdeydi. Erkekler ile kadınlardaki serum VILIP-1 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo-8). Diyabetli bireyler arasında yapılan subgrup analizinde demanslı bireylerin diğer diyabetik bireylerden istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek serum VILIP-1 düzeylerine sahip olduklarını saptadık (Tablo 15). Bu durum daha önce yapılan çalışmalarda SSS hasarı olan bireylerdeki sonuçlarla benzerdi. Ancak bu konuda yapılan birçok çalışma proteinin BOS'taki düzeyleri ile yapılmıştı (65) (66) (63) (4).

Bizim çalışmamızdaki serum düzeyleri daha önceki çalışmalarda görülen BOS düzeylerinden düşüktü. Çalışmaya katılan tüm bireylerdeki ortalama VILIP-1 düzeyi 0,103 ng/ml olarak saptandı. En düşük değer 0,009 ng/ml, en yüksek değer 0,887 ng/ml olarak ölçüldü. 2011 yılında Tarawneh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BOS düzeyleri bilişsel fonksiyonları normal olan bireylerde 0,396 ng/ml, Alzheimer hastalarında ise 0,520 ng/ml olarak saptanmıştı. Plazma VILIP-1 düzeyleri ise bilişsel fonksiyonları normal olan bireylerde ortalama 0,090 ng/ml, Alzheimer hastalarında ortalama 0,102 ng/ml olarak bulunmuştu (4).

Bizim çalışmamızdaki 17 Alzheimer hastasında medyan serum VILIP-1 düzeyini 0,080 ng/ml bulduk. Bu sonuç Tarawneh ve ark. yaptığı çalışmadaki

Alzheimer hastalarının ortalamasının altında olsa da bizim çalışmamızdaki Alzheimer hastalarının hepsi diyabetiktir ve diyabetiklerde serum VILIP-1 düzeyleri azalıyor gibi gözükmemektedir. Bu nedenle çalışmamızdaki sonuçların bu konuda önceki çalışmalarla tutarlılık gösterdiğini düşünüyoruz. Tarawneh ve ark. yaptığı çalışmada bilişsel fonksiyonları normal bireylerdeki plazma VILIP-1 düzeyleri 0,090 ng/ml'dir. Ancak bizim çalışmamızda tamamen sağlıklı kontrol grubunda medyan serum VILIP-1 daha yüksek saptanmıştır (0,149 ng/ml).

Tablo 20'de korelasyon analizinde yaştan serum VILIP-1 düzeyleri ile zayıf düzeyde pozitif bir korelasyon gösterdiği görülmektedir. Tablo 6'da gösterildiği gibi grupların demografik özellikleri göz önüne alındığında, demanslı diyabetik bireylerin diğer gruplara oranla belirgin derecede ileri yaşta olduğu saptanmıştır. Demanslı diyabetik bireylerin, demansı olmayan bireylere göre daha yüksek serum VILIP-1 düzeylerine sahip olmasında yaş faktörünün de katkısı olabilir. Ancak bu korelasyon zayıf düzeydedir. İleriki çalışmalarda yaş ortalaması denk gruplar alınıp bu parametre ekarte edilerek bu etkinin sonuçlara ne kadar yansıdığı daha net değerlendirilebilir.

Mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarla serum VILIP-1 düzeylerinin ilişkisi bu çalışmada gösterilememiştir. Yapılan analizlerde mikrovasküler veya makrovasküler komplikasyonu olan hastalardaki serum VILIP-1 düzeyleriyle, komplikasyonu olmayan diyabetik hastalardaki düzeyler arasında anlamlı fark çıkmamıştır. Mikrovasküler gruptaki düzeyler ile makrovasküler gruptaki düzeyler birbirleri arasında karşılaştırıldığında da benzer

saptanmıştır. Ancak bu 2 grupta da düzeyler sağlıklı kontrol grubu ve demanslı diyabetiklere göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük saptandı.

Tablo 20’de gösterilen korelasyon analizinde serum kreatinin düzeyleri ile VILIP-1 düzeylerinde pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptadık. Bu durumda nefropatili hastalarda serum VILIP-1 düzeylerinin yüksek olabileceği düşünülebilir.

Ancak bizim çalışmamızdaki nefropatili hastalar genelde kreatinin düzeyleri normal seviyedeki mikroalbüminüri hastalardan oluşuyordu. Bu hastaların çoğunun GFR düzeyi 60 ml/dk’nın üzerindeydi. Bu nedenle başlangıç nefropatiye rağmen diğer gruplarla arasında anlamlı bir fark saptanmamış olabilir. Mikroalbüminüri veya makroalbüminüri gelişmesi glomerüler filtrasyon hızı ileri derecede azalmadıkça serum VILIP-1 düzeyinde farklılığa yol açmıyor gibi düşünülebilir.

VILIP-1’in daha çok nöronlarda eksprese olduğunu, nöron ve beyin hasarını predikte ettiğini önceki çalışmalar göstermiştir (65) (58) (66). Bundan hareketle çalışmamızdan önce diyabetik nöropatisi olan bireylerin de serum VILIP-1 düzeylerinin daha yüksek çıkabileceğini düşünmüştük.

Ancak bizim çalışmamızda nöropatisi olan bireylerde miko ve makrovasküler komplikasyonlu diyabetiklere göre anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,063$). Serum VILIP-1 düzeylerinin periferik kanda çok düşük düzeyde ölçülebilmesi, çalışmaya alınan hasta sayısının az oluşu ve/veya periferik nöropati açısından serum VILIP-1 düzeylerinin yeterli duyarlılığa sahip olmaması bunun

sebebi olabilir. Yalnız yine de p değerinin anlamlıya yakın olduğu saptandı ($p=0,063$). Daha çok sayıdaki hasta grubuyla yapılacak olan çalışmalarda bu hususta anlamlı bir sonucun elde edilebileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızın amaçlarından biri de Alzheimer ile Vasküler Demans hastalarında serum VILIP-1 düzeyleri arasında anlamlı fark olabileceğini göstermekti.

Bu konuda 2011 yılında Tarawneh ve ark. BOS VILIP-1 düzeyleri üzerinde yaptıkları çalışmada BOS VILIP-1 düzeylerinin Alzheimer hastalarında Alzheimer dışı demans hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Sonuç olarak VILIP-1'in Alzheimer'a spesifik bir belirteç olabileceğini belirtmişlerdir (4).

Ancak bizim çalışmamızda Alzheimer tanısı olan diyabetikler ile Vasküler Demanslı diyabetikler karşılaştırıldığında serum VILIP-1 düzeylerinde anlamlı fark saptamadık ($p=0,689$). Çalışmamıza katılan toplam 20 T2DM'li demans hastasının sadece 3'ünde Vasküler Demans olması anlamlı bir sonuç almamıza engel olmuş olabilir. Ayrıca VILIP-1'in periferik kandan elde edilen serumda, BOS'taki seviyelerine oranla çok daha düşük seviyede görülmesi bu belirtecin serum düzeylerinin yeterli özgünlüğe sahip olmamasına sebep oluyor olabilir. Ancak yine de 17 olgudan oluşan Alzheimer'lı diyabetik grupta, VILIP-1 düzeyi diğer diyabetiklere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir (Tablo 19).

Çalışmamızda bazı kısıtlamalar mevcuttu. Grupların diyabet yılları benzer olsa da yaş ortalamaları farklıydı. Demans genelde geriatrik popülasyonda görülen

bir problem olduğu için diğerk diyabetik gruplardan daha ileri yaştaki hastalar demanslı grubumuzu oluşturdu. Daha önce de belirttiğimiz gibi bu durumun sonuçlarımızı etkileyebileceğini düşünüyoruz. Başka bir kısıtlama ise grupların kendi aralarında keskin sınırlarla ayrılmıyor olmasıydı. Demanslı diyabetik bireyler içerisinde mikrovasküler veya makrovasküler komplikasyonları olanlar da mevcuttu.

6. SONUÇLAR

Bu çalışma T2DM’li hastalarda komplikasyonlar ile serum VILIP-1 ilişkisi üzerine yapılan ilk çalışmadır.

Serum VILIP-1 düzeyleri diyabetik hastalarda sağlıklı bireylerden daha düşük seviyede saptanmıştır.

Demansı olan diyabetik bireylerde bu düzeyler biraz daha yüksek gibi gözükmektedir.

Serum VILIP-1 düzeyleri ile mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar arasında ilişki gösterilememiştir.

Alzheimer hastalığına spesifik bir belirteç olduğu düşünülen VILIP-1’in diyabetik hastalarda serum seviyelerinin biraz daha düşük olması Alzheimer Hastaları’nda yapılacak çalışmalarda göz önünde bulundurulmalıdır. Alzheimer hastasının diyabet durumu bu proteinin serum seviyelerini etkiliyor gibi gözükmektedir.

Serum VILIP-1 düzeyi yaşı, kreatinin düzeyi ve VKİ gibi parametrelerden etkilenmektedir. AKŞ, HbA1c, cinsiyet, diyabet yılı ve demans yılı gibi parametreler serum VILIP-1 düzeylerini etkilememiştir.

VILIP-1 proteininin rolü ve fonksiyonlarını kesin olarak anlamak için daha çok klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKÇA

1. World Health Organisation. [Çevrimiçi]
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>.
2. *Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults.* **Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N.** s.l.: Eur J Epidemiol. 2013 Feb;28(2):169-80. doi: 10.1007/s10654-013-9771-5. Epub 2013 Feb 14.
3. TUIK Ulusal Verileri. 2013.
4. *Visinin-like protein-1: diagnostic and prognostic biomarker in Alzheimer disease.* **all, Tarawneh et.** s.l. : Ann Neurol., 2011 August.
5. *The neuronal Ca²⁺ sensor protein visinin-like protein-1 is expressed in pancreatic islets and regulates insulin secretion.* **Dai FF, Zhang Y, Kang Y, Wang Q, Gaisano HY, Braunewell KH, Chan CB, Wheeler MB.** s.l. : J Biol Chem. 2006 Aug 4;281 (31):21942-53.
6. *Insulin resistance in Alzheimer's disease.* **all, Dineley et.** s.l. : Neurobiol Dis., 2014 Dec.
7. *Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği Diyabet Kılavuzu 2015.*
8. **Özata, Metin.** *Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet.* s.l. : İstanbul Tıp Kitabevi, 2011.
9. *Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035.* **L. Guariguata, D.R. Whiting, I. Hambleton, J. Beagley, U. Linnenkamp, J.E. Shaw.** s.l. : Diabetes Research and Clinical Practice, 2013.
10. *Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP).* **Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F.** s.l. : Diabetes Care, 2002.
11. World Health Organization. The top ten causes of death. [Çevrimiçi]
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/#>.
12. *Update of mortality attributable to diabetes for the IDF Diabetes Atlas: Estimates for the year 2013.* **Group, Idf Diabetes Atlas.** s.l. : Diabetes Res Clin Pract. 2015 Sep;109(3):461-5. doi: 10.1016/j.diabres.2015.05.037. Epub 2015 May 22.

13. *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. American Diabetes Association.* s.l. : Diabetes Care, 2014, Cilt 37, Supplement 1. DOI: 10.2337/dc14-S081.
14. **Powers, Alvin C.** Diabetes Mellitus: Diagnosis, Classification, and Pathophysiology. [yazan] Fauci, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo Kasper. *Harrison's Principals of Internal Medicine 19th Edition.* 2015, s. 2399-2407.
15. **Jill Crandall and Harry Shamoon.** Diabetes Mellitus. [yazan] Andrew I. Schafer Lee Goldman. *Goldman-Cecil Medicine 25th E.* 2015, s. 1527-1548.
16. *Bridging the gap between genetic associations and molecular mechanisms for type 2 diabetes.* **Ng HJ, Gloyn AL.** s.l. : Curr Diab Rep. 2013;13:778-785.
17. **Vedia Tonyukuk Gedik, Şevki Çetinkalp, Taylan Kabalak, M. Temel Yılmaz, Şazi İmamoğlu, Ahmet Çorakçı, Mehmet Tüzün, Sena Yeşil.** Diabetes Mellitus. [yazan] Çetin Erol. *İç Hastalıkları-Endokrinoloji.* s.l. : MN Medikal & Nobel.
18. *Acute Pancreatitis in Type 2 Diabetes Treated With Exenatide or Sitagliptin. A retrospective observational pharmacy claims analysis.* **Rajesh Garg, William Chen, Merri Pendergrass.** s.l. : Diabetes Care November 2010 vol. 33 no. 11 2349-2354.
19. *Do GLP-1–Based Therapies Increase Cancer Risk?* **Michael A. Nauck, Nele Friedrich.** s.l. : Diabetes Care August 2013 vol. 36 no. Supplement 2 S245-S252.
20. *Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes.* **B. Zinman, C. Wanner, J. M. Lachin, D. Fitchett, E. Bluhmki, S. Hantel, M. Mattheus.** s.l. : N Engl J Med 2015; 373:2117-2128.
21. *Diabetes management in the new millennium using insulin pump therapy.* **Bode BW, Sabbah HT, Gross TM, Fredrickson LP, Davidson PC.** s.l. : Diabetes Metab Res Rev. 2002 Jan-Feb;18 Suppl 1:S14-20.
22. *The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus.* **The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.** s.l. : N Engl J Med 1993; 329:977-986.
23. *Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes.* **The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group.** s.l. : N Engl J Med 2008; 358:2545-2559.

24. —. **Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group.** s.l. : N Engl J Med. 2008 Jun 12;358(24):2545-59.
25. *Diabetic retinopathy.* **Fong DS, Aiello LP, Ferris FL 3rd, Klein R.** s.l. : Diabetes Care 27:2540–2553, 2004.
26. *Microvascular and Macrovascular Complications.* **Michael J. Fowler.** s.l. : Clinical Diabetes, 2008, Cilt 26. 2.
27. **Jill Crandar, Harry Shamoon.** Diabetic Nephropathy. [yazan] Andrew I. Schafer Lee Goldman. *Goldman-Cecil Medicine 25th Edition.* 2015.
28. *American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes 2007 [Position Statement].* **American Diabetes Association.** s.l. : Diabetes Care 30:S4–S41.
29. *Diabetes ellitus and macrovascular disease: mechanisms and mediators.* **Boyle PJ.** s.l. : Am J Med 120:S12-S17, 2007.
30. *Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes.* **Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR, Gatling W, Bingley PJ, Patterson CC.** s.l. : Diabetologia. 2003 Jun;46(6):760-5. Epub 2003 May 28.
31. *Mortality from Coronary Heart Disease in Subjects with Type 2 Diabetes and in Nondiabetic Subjects with and without Prior Myocardial Infarction.* **Steven M. Haffner, M.D., Seppo Lehto, M.D., Tapani Rönnemaa, M.D., Kalevi Pyörälä, M.D., and Markku Laakso, M.D.** s.l. : N Engl J Med 1998; 339:229-234.
32. *Primary Prevention of Cardiovascular Diseases in People With Diabetes Mellitus. A scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association.* **John B. Buse, MD, PHD, CO-CHAIR, Henry N. Ginsberg, MD, CO-CHAIR, George L. Bakris, MD, Nathaniel G. Clark, MD, MS, RD, Fernando Costa, MD et. all.** s.l. : Diabetes Care January 2007 vol. 30 no. 1 162-172.
33. *The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up.* **Almdal T, Scharling H, Jensen JS, Vestergaard H.** s.l. : Arch Intern Med. 2004 Jul 12;164(13):1422-6.
34. *Predictors of stroke in middle-aged patients with non-insulin-dependent diabetes.* **Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M.** s.l. : Stroke. 1996 Jan;27(1):63-8.

35. *Mortality from cerebrovascular disease in a cohort of 23 000 patients with insulin-treated diabetes.* **Laing SP, Swerdlow AJ, Carpenter LM, Slater SD, Burden AC, Botha JL, Morris AD, Waugh NR, Gatling W, Gale EA, Patterson CC, Qiao Z, Keen H.** s.l. : Stroke. 2003 Feb;34(2):418-21.
36. *Cognitive dysfunction: An emerging concept of a new diabetic complication in the elderly.* **Hiroyuki Umegaki, Toshio Hayashi, Hideki Nomura, Madoka Yanagawa, Zen Nonogaki.** s.l. : Geriatr Gerontol Int 2013; 13: 28–34.
37. *Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease.* **Luchsinger JA, Reitz C, Honig LS, Tang MX, Shea S, Mayeux R.** s.l. : Neurology. 2005 Aug 23;65(4):545-51., 2005.
38. *Diabetes and the Risk of Multi-System Aging Phenotypes: A Systematic Review and Meta-Analysis.* **Feng-Ping Lu, Kun-Pei Lin, Hsu-Ko Kuo.** s.l. : Plos One 2009;4:e4144.
39. *Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: the Hisayama Study.* **Ohara T, Doi Y, Ninomiya T et al.** s.l. : Neurology 2011; 77: 1126–1134.
40. *Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review.* **Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P.** s.l. : Lancet Neurol. 2006;5(1):64.
41. *Accelerated Progression From Mild Cognitive Impairment to Dementia in People With Diabetes.* **Weili Xu, Barbara Caracciolo, Hui-Xin Wang, Bengt Winblad, Lars Bäckman, Chengxuan Qiu, Laura Fratiglioni.** s.l. : Diabetes 59(11): 2928–2935, 2010.
42. *The overlap between neurodegenerative and vascular factors in the pathogenesis of dementia.* **C., Iadecola.** s.l. : Acta Neuropathol 120: 287–296, 2010.
43. *Insulin and the blood-brain barrier (BBB).* **Woods SC, Seeley RJ, Baskin DG, Schwartz MW.** s.l. : Curr Pharm Des 2003; 9:795-800.
44. *Insulin receptors and insulin action in the nervous system.* . **P., Freychet.** s.l. : Diabetes Metab Res Rev 2000; 16: 390–392.
45. *Insulin and insulin-like growth factor expression and function deteriorate with progression of Alzheimer's disease: link to brain reductions in acetylcholine.* **Rivera EJ, Goldin A, Fulmer N, Tavares R, Wands JR, de la Monte SM.** s.l. : Alzheimers Dis 2005; 8: 247–268.

46. *Protection of synapses against Alzheimer's-linked toxins: insulin signaling prevents the pathogenic binding of Abeta oligomers.* **De Felice FG, Vieira MN, Bomfim TR et al.** s.l. : Proc Natl Acad Sci USA 2009; 106: 1971–1976.
47. *Insulin resistance and amyloidogenesis as common molecular foundation for type 2 diabetes and Alzheimer's disease.* **Zhao WQ, Townsend M.** s.l. : iochim Biophys Acta 2009; 1792: 482–496.
48. *Cerebrospinal fluid and plasma insulin levels in Alzheimer's disease: relationship to severity of dementia and apolipoprotein E genotype.* **Craft S, Peskind E, Schwartz MW, Schellenberg GD, Raskind M, Porte D Jr.** s.l. : Neurology 1998; 50: 164–168.
49. *Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and Amnestic mild cognitive impairment: a pilot clinical trial.* **Craft S, Baker LD, Montine TJ et al.** s.l. : Arch Neurol 2012; 69:29–38.
50. *Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study.* **Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM.** s.l. : Neurology. 1999;53(9):1937.
51. *Postprandial plasma glucose excursions and cognitive functioning in aged type 2 diabetics.* **Abbatecola AM, Rizzo MR, Barbieri M, Grella R, Arciello A, Laieta MT, Acampora R, Passariello N, Cacciapuoti F, Paolisso G.** Neurology. 2006;67(2):235..
52. *Common pathological processes in Alzheimer disease and type 2 diabetes: a review.* **Li L., Hölscher C.** s.l. : Brain Res Rev. 2007 Dec;56(2):384-402. Epub 2007 Sep 11.
53. *Molecular mechanisms linking diabetes mellitus and Alzheimer disease: beta-amyloid peptide, insulin signaling, and neuronal function.* **Takeda S., Sato N, Rakugi H, Morishita R.** s.l. : Mol Biosyst. 2011 Jun;7(6):1822-7. doi: 10.1039/c0mb00302f. Epub 2011 Mar 24.
54. *Type 2 diabetes is negatively associated with Alzheimer's disease neuropathology.* **Beeri MS, Silverman JM, Davis KL, Marin D, Grossman HZ, Schmeidler J, Purohit DP, Perl DP, Davidson M, Mohs RC, Haroutunian V.** s.l. : J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2005 Apr;60(4):471-5.
55. *Asymptomatic cerebral infarction on brain MR images and cognitive function in elderly diabetic patients.* **Atsushi Araki, Hideki Ito.** 4, s.l. : Geriatrics & Gerontology International, December 2002, Cilt 2, s. 206-214.

56. *Neurovascular coupling in cognitive impairment associated with diabetes mellitus.* **Mogi M, Horiuchi M.** s.l. : Circ J. 2011;75(5):1042-8. Epub 2011 Mar 25.
57. *Neuronal Ca²⁺ sensor protein VILIP-1 affects cGMP signalling of guanylyl cyclase B by regulating clathrin-dependent receptor recycling in hippocampal neurons.* **Brackmann M, Schuchmann S, Anand R, Braunewell KH.** s.l. : J Cell Sci. 2005 Jun 1;118 (Pt 11):2495-505.
58. **KH., Braunewell.** *VILIP-1.* s.l. : UCSD-Nature Molecule Pages, 2009.
59. *Visinin-like proteins (VSNLs): interaction partners and emerging functions in signal transduction of a subfamily of neuronal Ca²⁺ -sensor proteins. .* **Braunewell KH, Klein-Szanto AJ.** s.l. : Cell Tissue Res. 2009 Feb;335 (2):301-16.
60. *Regulatory elements and functional implication for the formation of dimeric visinin-like protein-1.* **Chen KC, Wang LK, Chang LS.** s.l. : J Pept Sci. 2009 Feb;15 (2):89-94.
61. *Calcium-myristoyl switch, subcellular localization, and calcium-dependent translocation of the neuronal calcium sensor protein VILIP-3, and comparison with VILIP-1 in hippocampal neurons.* **Spilker C. and Braunewell K. H.** s.l. : Mol. Cell. Neurosci. 24, 766–778, (2003) .
62. *Determination of serum visinin like protein-1 and its potential for the diagnosis of brain injury due to the stroke: a pilot study.* **Stejskal D., Sporova L., Svestak M. and Karpisek M.** . s.l. : Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech. Repub155, 263–2, (2011).
63. *Evaluation of visinin-like protein 1 concentrations in the cerebrospinal fluid of patients with mild cognitive impairment as a dynamic biomarker of Alzheimer's disease.* **Mroczko B, Groblewska M, Zboch M, Muszyński P, Zajkowska A, Borawska R, Szmitkowski M, Kornhuber J, Lewczuk P.** s.l. : J Alzheimers Dis. 2015;43(3):1031-7.
64. *The neuronal calcium sensor protein VILIP-1 is associated with amyloid plaques and extracellular tangles in Alzheimer's disease and promotes cell death and tau phosphorylation in vitro: a link between calcium sensors and Alzheimer's disease?* **Schnurra I., Bernstein H. G., Riederer P. and Braunewell K. H. .** s.l. : Neurobiol. Dis.8, 900–909, (2001).
65. *The visinin-like proteins VILIP-1 and VILIP-3 in Alzheimer's disease-old wine in new bottles.* **Braunewell K. H.** s.l. : Front. Mol.Neurosci. 5, 20., (2012) .

66. *The brain injury biomarker VLP-1 is increased in the cerebrospinal fluid of Alzheimer disease patients.* . **Lee JM, Blennow K, Andreasen N, Laterza O, Modur V, Olander J, Gao F, Ohlendorf M, Ladenson JH.** . s.l. : Clin Chem. 2008 Oct;54 (10):1617-23.
67. *The neuronal Ca²⁺ sensor protein visinin-like protein-1 is expressed in pancreatic islets and regulates insulin secretion.* **Dai FF, Zhang Y, Kang Y, Wang Q, Gaisano HY, Braunewell KH, Chan CB, Wheeler MB.** . s.l. : J Biol Chem. 2006 Aug 4;281 (31):21942-53.
68. *The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes.* **Paromita King, Ian Peacock, Richard Donnelly.** s.l. : Br J Clin Pharmacol. 1999 Nov; 48(5): 643–648.

8. ÖZET

AMAÇ: Visinin like protein-1 (VILIP-1) Nöronal Kalsiyum Sensor proteinlerinden birisidir. Alzheimer Hastalığı'nda erken dönemde arttığı, bu hastalığa spesifik olabileceği belirtilmektedir. VILIP-1 aynı zamanda farelerde pankreas beta hücrelerinde de gösterilmiş ve insülin sekresyonunda rol oynadığı gösterilmiştir.

Bu güne kadar literatürde VILIP-1 ve diyabet komplikasyonları arasında ilişkiyi gösteren hiçbir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle bu çalışmanın amacı diyabet hastalarında serum VILIP-1 düzeylerini göstermek ve komplikasyonlarla ilişkisini saptamaktır. Aynı zamanda diyabetik Alzheimer Hastalarında VILIP-1'in bu hastalıkla olan ilişkisini saptamak hedeflendi.

MATERYAL VE METOD: Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nden 40-90 yaş arası 14 sağlıklı kontrol ve 68 diyabetik hasta alınmıştır. Diyabetik hastalar komplikasyonlarına göre komplikasyonu olmayanlar, mikrovasküler, makrovasküler komplikasyonu olanlar ve demansı olanlar olmak üzere 4 farklı gruba ayrılmıştır. Açlık serum VILIP-1 düzeyleri ELISA yöntemi ile analiz edilmiştir. İstatistik analiz SPSS 15.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır.

BULGULAR:

Serum VILIP-1 demanslı diyabetik bireylerde, diğer diyabetiklere göre anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p=0,001$).

Demansı olmayan diyabetiklerin serum VILIP düzeyleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde daha düşüktü ($p=0,019$).

Mikrovasküler veya makrovasküler komplikasyonların varlığı ile VILIP-1 düzeyleri arasında ilişki saptanmadı. Diyabetik demans grubundaki Alzheimer hastaları ile Vasküler Demans hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,689$). VILIP-1 düzeyleri ile yaş ve kreatinin arasında pozitif korelasyon, VKİ ile negatif korelasyon saptandı.

SONUÇ: Bu çalışma diyabetik ve komplikasyonlu hastalarda serum VILIP-1 düzeylerinin analiz edildiği ilk çalışmadır. Diyabetik hastalarda serum VILIP-1 düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. Ancak demanslı diyabetiklerde bu düzeyler istatistiksel anlamlı oranda yüksekti. Mikrovasküler veya makrovasküler komplikasyonlar ile VILIP-1 düzeyleri arasında ilişki saptanmadı. Serum VILIP-1

düzeýi Alzheimer Hastalığı için belirteç olarak kullanılacaksa bu proteinin serum düzeylerinin diyabetik hastalarda azaldığı göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir.

9. SUMMARY

OBJECTIVES: Visinin like protein-1 (VILIP-1) is a member of the neuronal calcium sensor protein family. VILIP-1 levels are found to be higher in CSF samples of Alzheimer's Disease (AD) and it's specific for the disease. It's also expressed in pancreatic β cells in mice and thought to have a role in insulin secretion.

There's no clinical study investigating VILIP-1 and it's relation with diabetic complications. In this study we aim to show serum VILIP-1 levels in diabetics and its relation with diabetic complications. And also we aim to show the levels in diabetics with Alzheimer's Disease (AD).

METHODS: 14 healthy controls and 68 T2DM patients between the ages of 40-90 years, from 2 centers in Ankara participated in this study. All diabetic patients were assessed with respect to diabetes-related complications such as microvascular, macrovascular complications and dementia. Fasting serum samples were analysed for VILIP-1 using ELISA. Statistical analysis was made by using SPSS version 15.0

FINDINGS: Serum VILIP-1 levels were higher in dementia group compared to other diabetics without dementia ($p=0,001$). VILIP-1 levels were

lower in diabetics without dementia compared to healthy controls ($p=0,019$). No associations between serum VILIP-1 levels and microvascular or macrovascular complications were observed. In dementia patients VILIP-1 levels in AD and vascular dementia were not statistically different ($p=0,689$). VILIP-1 levels are observed to be positively correlated to age and creatinine; and negatively correlated to body mass index.

CONCLUSION: This is the first study about serum VILIP-1 levels and diabetic complications. Serum VILIP-1 levels are tend to decrease in diabetic patients but it increases in patients with dementia. No associations between serum VILIP-1 levels and microvascular or macrovascular complications were observed. Decreasing levels of serum VILIP-1 in diabetics should be taken into consideration for the future studies of this marker in AD.

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Derda

Soyadı: Gökçe

Doğum Yeri ve Tarihi: Dörtyol/Hatay 16/08/1986

Eğitimi: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (İngilizce)

Adana Fen Lisesi

Özel Mehmet Öge ilköğretim Okulu

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: İç Hastalıkları Uzmanlık Derneği