

T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

YENİ TANI ALMIŞ TİP 2 DM' LİLERDE UYGULANAN TEDAVİNİN
İLERİ GLİKASYON SON ÜRÜNLERİ RESEPTÖRLERİ VE
KOMPLİKASYON GELİŞMESİNDE ROL OYNAYAN
MOLEKÜLLERLE İLİŞKİSİ

Dr. Çağlar BULUT

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Yaşar Nuri ŞAHİN

Uzmanlık Tezi
ERZURUM-2010

İÇİNDEKİLER

ONAY	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
KISALTMALAR	ix
TABLO DİZİNİ	x
ŞEKİL DİZİNİ	ix
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1.Diabetes Mellitus.....	4
2.1.1.Epidemiyoloji.....	4
2.1.2.Tanı-Sınıflama.....	4
2.1.2.1. Tanı.....	4
2.1.2.1.1. Normal Glukoz Değeri.....	5
2.1.2.1.2. Bozulmuş Açlık Glukozu (IFG).....	5
2.1.2.1.3. Bozulmuş Glukoz Toleransı (IGT).....	5
2.1.2.1.4. Diyabetes Mellitus (DM).....	5
2.1.2.2. Sınıflandırma.....	7
2.1.2.2.1. Tip 1 DM.....	9
2.1.2.2.1.1. Tip1A DM.....	9
2.1.2.2.1.2. Tip1B DM.....	9
2.1.2.2.2. Tip 2 DM.....	9
2.1.2.2.3. Diğer Spesifik Diyabet Tipleri (Sekonder Diyabet).....	10
2.1.2.2.4. Gestasyonel Diyabet (GDM).....	11
2.1.3. Semptomlar.....	11
2.1.4. İnsülin.....	12
2.1.4.1. Sentezi.....	12
2.1.4.2. Etki Mekanizması.....	14
2.1.4.3. Glukoz Homeostazı.....	17

2.2. Tip 2 DM.....	18
2.2.1. Etiyoloji.....	18
2.2.1.1. İnsülin Sekresyon Genleri.....	19
2.2.1.2. İnsülin Direnci Genleri.....	19
2.2.1.3. Vücut Ağırlığı Geni.....	19
2.2.2. Tip 2 DM Patogenezi.....	20
2.2.2.1. İnsülin direnci (IR).....	20
2.2.2.1.1. İnsülin Direnci ve Obesite.....	21
2.2.2.1.2. HOMA-IR.....	23
2.2.3. Tip 2 DM Bağlı Olarak Gelişen Komplikasyonlar.....	25
2.2.3.1. Diyabetin Akut Dönem Komplikasyonları.....	25
2.2.3.1.1. Diyabetik Ketoasidoz (DKA).....	25
2.2.3.1.2. Hiperosmolar Hiperglisemik Durum (HHD).....	26
2.2.3.1.3. Laktik Asidoz.....	26
2.2.3.1.4. Hipoglisemi.....	27
2.2.3.2. Diyabetin Kronik Dönem Komplikasyonları.....	27
2.2.3.2.1. Mikrovasküler Hastalık.....	27
2.2.3.2.1.1. Diyabetik Retinopati.....	27
2.2.3.2.1.2. Diyabetik Nefropati.....	27
2.2.3.2.1.3. Diyabetik Nöropati.....	28
2.2.3.2.2. Makrovasküler Hastalık.....	28
2.2.3.2.2.1. Ateroskleroz.....	28
2.2.4. Tip 2 DM Komplikasyon Mekanizmaları.....	29
2.2.4.1. Poliöl (Sorbitol) Yolu Aktivasyonu.....	30
2.2.4.2. Proteinlerin Glikasyonu.....	33
2.2.4.2.1. Enzimatik Glikozilasyon.....	33
2.2.4.2.2. Non-enzimatik Glikozilasyon.....	33
2.2.4.2.2.1. Glikozile Hemoglobinler (GHb).....	33
2.2.4.2.2.2. İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGE) Oluşumu.....	35
2.2.4.2.2.2.1. RAGE.....	38
2.2.5. Tip 2 DM Komplikasyonlarında Rol Oynayan Moleküller.....	41
2.2.5.1. Leptin.....	41

2.2.5.1.1. Lipostat Teorisi.....	43
2.2.5.2. Adiponektin.....	44
2.2.5.3. Tümör Nekroz Faktör (TNF- α).....	45
2.2.5.4. İnterlökin-6 (IL-6).....	47
2.2.5.5. Platelet Aktivatör İnhibitörü (PAI-1).....	48
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	51
3.1. Gereçler.....	51
3.1.1.Çalışmanın Tanımlanması ve Etik Kurallara Uygunluğu.....	51
3.1.2.Hasta Seçimi.....	51
3.1.3.Kullanılan Cihazlar ve Kitler.....	51
3.1.4.Numunelerin Ayrılması ve Saklanması.....	52
3.2. Yöntemler.....	52
3.2.1. Çalışma grubuna uygulanan testler.....	52
3.2.1.1. Leptin, Adiponektin, PAI-1, TNF- α , IL-6, sRAGE, esRAGE Ölçümü.....	52
3.2.2. Çalışma grubuna uygulanan rutin biyokimyasal testler.....	53
3.2.2.1. Açlık Kan Glukozu Ölçümü.....	53
3.2.2.2. İnsülin Ölçümü.....	53
3.2.2.3. Kolesterol Ölçümü.....	53
3.2.2.4. HDL-Kolesterol Ölçümü.....	54
3.2.2.5. LDL-Kolesterol Ölçümleri.....	54
3.2.2.6. Trigliserid Ölçümü.....	54
3.2.2.7. HbA _{1c} Ölçümü.....	54
3.3. İstatistiksel Değerlendirme.....	55
4.BULGULAR.....	56
5.TARTIŞMA.....	68
6.SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	88
7.KAYNAKLAR.....	90

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı' nın 27.04.2009 tarih ve 1 no' lu kürsü kararı ile 'Yeni Tanı Almış Tip 2 DM' lilerde Uygulanan Tedavinin İleri Glikasyon Son Ürünleri Reseptörleri ve Komplikasyon Gelişmesinde Rol Oynayan Moleküllerle İlişkisi' adlı tez konusunun araştırma görevlisi Dr. Çağlar Bulut' a uzmanlık tezi olarak verilmesine ve tez yönetiminin Prof. Dr. Yaşar Nuri Şahin tarafından yürütülmesine karar verildi. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu' nun 17.04.2009 tarih ve 125 sayılı kararı ile ilgili tezin etik kurul onayı alındı ve Temel Tıp Bilimleri Bölümü' nün 29.04.2009 tarih ve 1 no' lu oturumunda 2.1. karar no' su ile tez konusu olarak kabul edilmesine karar verildi.

TEŞEKKÜR

İhtisas tezi olarak sunduğum bu çalışmada yardımlarını esirgemeyen, aynı zamanda danışmanım olan hocam Sayın Prof. Dr. Yaşar Nuri ŞAHİN'e, uzmanlık eğitimim süresince bilgi paylaşımında ve ihtisas tezi çalışmam sırasında desteğini hep hissettiğim Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ebubekir BAKAN' a, zor zamanlardaki ilgi ve desteklerinden dolayı Biyokimya Anabilim Dalı hocalarım Sayın Prof. Dr. Ahmet KIZILTUNÇ, Sayın Prof. Dr. Fatih AKÇAY, Sayın Prof. Dr. Zuhâl UMUDUM' a, uzmanlık eğitimim süresince Biyokimya Anabilim Dalı' nı bir aile ortamı gibi görmemi sağlayan, bilgisini ve deneyimlerini esirgemeyen başta Sayın Prof. Dr. Nuri BAKAN olmak üzere Sayın Prof. Dr. M.Sait KELEŞ' e, Sayın Prof. Dr. Hülya AKSOY' a, Sayın Doç. Dr. Abdulkadir YILDIRIM'a, sağlık problemlerinden dolayı her zaman bir arada olamadığımız ancak hep yanımızda hissettiğimiz çok değerli hocamız Sayın Prof. Dr. Leyla YILDIZ' a teşekkürü bir borç bilirim.

Tez çalışmamdaki katkılarından dolayı Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD Endokrin Bölümü Öğretim Üyesi Sayın Prof.Dr. İlyas ÇAPOĞLU' na teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım, bilgisi ve sabrıyla tezimi bitirmemde büyük katkı sağlayan Arş. Gör. Sayın H.Hakan ALP' e ve çok değerli asistan arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Desteği ve tezimi bitirmemdeki teşviklerinden dolayı Uzm. Dr. Nurunnisa ÖZTÜRK ve Uzm. Dr. İbrahim KAPLAN' a ve bölüm sekreterimiz, sevgili ablamız Keriman ERDEN' e teşekkür ederim.

Örnekleri toplamamdaki katkıları ve her şeyin yolunda gittiğini hissettiren itinaları için başta Muhammed YILDIZ ve Eray ERDEN olmak üzere tüm Biyokimya Laboratuvarı çalışanlarına çok teşekkür ederim.

Ve sevgili ailem, sabrınız, desteğiniz ve esirgemediğiniz büyük sevginiz için çok teşekkür ederim. İyi ki varsınız.

Canlarım Orhun ve Cem Suat' a...

Dr. Çağlar BULUT

2010

ÖZET

Bulut Ç. Yeni Tanı Almış Tip 2 DM' lilerde Uygulanan Tedavinin İleri Glikasyon Son Ürünleri Reseptörleri ve Komplikasyon Gelişiminde Rol Oynayan Moleküllerle İlişkisi. Biyokimya Uzmanlık Tezi. Erzurum 2010.

İnsülinin kısmen veya tamamen eksik ve/veya etkisiz olması ve glukozun vücutta yetersiz kullanımına bağlı hipergliseminin olduğu bir grup metabolik bozukluk Diabetes Mellitus(DM) olarak adlandırılmaktadır.

İnsidansı yüksek bir hastalık olan DM' nin en sık görülen tipi Tip 2 DM' dir. Tip 2 DM sıklıkla obezite ve buna bağlı olarak gelişen insülin direnci ile oluşmaktadır. İnsülin direnci ile birlikte adipoz dokudan üretilen adiponektin, leptin, PAI-1, TNF- α ve IL-6 gibi parametrelerin değişimi hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır. Tip 2 DM' nin komplikasyonlarının diğer bir önemli sebebi de yüksek glukoz konsantrasyonuna maruz kalan bazı dokularda (insülinde bağımsız olarak glukoz alımının olduğu dokular) proteinlerin nonenzimatik glikozilasyonu ve daha ileri ürünlerin (AGE) oluşmasıdır. AGE' ler reseptörlerine (RAGE) bağlanarak hastalığın komplikasyonlarına giden yolları açarlar. Bunların arasında sinyal yollarının değişmesi, NF- κ B aktivasyonu ile inflamasyona gidiş, serbest oksijen radikallerinin oluşumu, membran bütünlüğünün bozulması gibi patolojik olaylar yer almaktadır.

Bu çalışmada, yeni tanı almış tip 2 DM' li 30 olguda, diyabetin komplikasyonları ile ilgili olarak AGE reseptörleri(sRAGE, esRAGE), adiponektin, leptin, PAI-1, TNF- α , IL-6 gibi parametrelerin; başlangıçta, 3 ve 6 aylık tedavi dönemlerinin sonundaki değişimlerinin incelenmesi ve diyabetin takibinde kullanılan rutin parametrelerle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Sonuç olarak, 6 aylık tedavi süresince glisemik durumda ve HbA1c değerlerinde anlamlı değişiklik olmamasına rağmen, TNF- α , IL-6, leptin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış; adiponektin, PAI-1, sRAGE düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma ($p<0.05$) vardı. esRAGE düzeylerinde ise değişme gözlenmemiştir ($p>0.05$). Hastaların çoğunda erken evre mikrovasküler değişiklikler oluşmaya başlamıştı. Bu durum tip 2 DM' nin kontrol altına alınmasında glisemi kontrolü kadar glikasyonun da değerlendirilmesinin önemli olduğunu ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: DM, RAGE, TNF- α , IL-6, PAI-1

ABSTRACT

Bulut Ç. The Relation of the Applied Treatment to Receptors of Advanced Glycation End Products and to The Molecules Resulting in Complication Development in Newly Diagnosed Type 2 Diabetics. Biochemistry Medical Specialist Thesis, Erzurum 2010.

The diabetes mellitus is defined as a group of metabolic disorders caused by hyperglycemia due to ineffective glucose usage, resulting from either partial or total insulin lack and/or ineffective insulin.

Diabetes mellitus is a high-incidence disease, and the most commonly type of it is type 2, which is often caused by obesity and the resulting insulin resistance. In addition to insulin resistance, the alterations in adiponectin, leptin, PAI-1, TNF- α and IL-6, all produced in adipose tissue, play role in pathogenesis of the disease. Another important cause of diabetic complications is the non-enzymatic protein glycation and advanced glycation end products, which occur, by means of high glucose concentrations, in tissues having glucose uptake independent from insulin. Advanced glycation end products bind to their receptors, opening the ways going to the diabetic complications, with the ways being such pathologic events as alterations in signaling paths, inflammation tendency due to NF- κ B activation, free radical occurrence, and disordered membrane integrity.

Thirty type-2 diabetic patients, who were newly diagnosed, were included in the study. With respect to diabetic complications, AGE receptors (sRAGE, esRAGE), adiponectin, leptin, PAI-1, TNF- α and IL-6 were analyzed in the samples taken at the beginning and 3 and 6 months after treatment. The changes in these parameters were evaluated and were compared with those used in follow-up of the disease.

As a result, it was determined that although significant changes did not occur in glycemic status and HbA_{1c} values during six-month treatment period, there were statistically significant decrease ($p < 0.05$) in adiponectine, PAI-1 and sRAGE levels and significant increase in TNF- α , IL-6 and leptin levels. Any change was not observed in esRAGE levels ($p > 0.05$), and early-stage microvascular changes started to occur in most cases. One can conclude from these findings that consideration of glycation as well as the evaluation of the glucose levels in type-2 diabetics is important in management of the disease.

Key Words: DM, RAGE, TNF- α , IL-6, PAI-1

KISALTMALAR

- ADA:** Amerikan Diyabet Derneği (American Diabetes Association)
- AGE:** İleri Glikasyon Son Ürünleri (Advanced Glycation Endproducts)
- AKG:** Açlık Kan Glukozu
- DKA:** Diyabetik Ketoasidoz
- DM:** Diabetes Mellitus
- FFA:** Serbest Yağ Asidleri (Free Fatty Acids)
- GDM:** Gestasyonel DM
- GLUT-4:** Glukoz transport protein-4
- HHD:** Hiperosmolar Hiperglisemik Durum
- HOMA-IR:** Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance
- IDF:** Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation)
- IFG:** Bozulmuş Açlık Glukozu (Impaired Fasting Glucose)
- IGT:** Bozulmuş Glukoz Transportu (Impaired Glucose Tolerance)
- IL-6:** İnterlökin-6
- IR:** İnsülin Direnci (Insulin Resistance)
- IRS:** İnsülin Reseptör Substratı
- LADA:** Latent Otoimmün Diyabet (Latent Autoimmun Diabetes in Adults)
- MMP :** Matriks Metalloproteinaz
- MODY:** Çocuklardaki Erişkin Tipi Diyabet (Maturity Onset of Diabetes of the Young)
- OGTT:** Oral Glukoz Tolerans Testi
- PAI-1:** Plazminojen aktivatör inhibitörü-1
- RAGE:** İleri Glikasyon Son Ürünleri Reseptörleri(Receptor for Advanced Glycation End Products)
- esRAGE:** Endojen Sekrete Edilen RAGE
- sRAGE:** Solubl RAGE
- TNF- α :** Tümör Nekroz Faktör-alfa
- VKİ:** Vücut Kitle İndeksi
- WHO:** Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

TABLO DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1.: Hiperglisemi Kategorileri.....	5
Tablo 2.2.: Diyabetes Mellitus ve Glukoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri.....	6
Tablo 2.3.: Diyabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflandırması.....	8
Tablo 2.4.: AGE Ligandları ve Patofizyolojik Rollerini.....	36
Tablo 4.1.: Yeni Tanı Almış Tip 2 DM' li Çalışma Gruplarının Parametrelerinin Laboratuvar Ölçümlerinin Ortalamaları ve İstatistiksel Karşılaştırması	57
Tablo 4.2.: A Grubu Örneklerdeki Parametreler Arası Korelasyon.....	62
Tablo 4.3.: B Grubu Örneklerdeki Parametreler Arası Korelasyon.....	64
Tablo 4.4.: C Grubu Örneklerdeki Parametreler Arası Korelasyon.....	66

ŞEKİL DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1.: İnsülinin Yapısı.....	13
Şekil 2.2.: İnsülin Reseptörünün Etki Mekanizması.....	14
Şekil 2.3.: Diyabet Komplikasyonlarının Mekanizmaları.....	30
Şekil 2.4.: Hipergliseminin İndüklediği Hiperglisemik Hasarın Mekanizmaları	31
Şekil 2.5.: Amadori Ürünleri ve İleri Glikasyon Son Ürünleri Oluşumu.....	33
Şekil 2.6.: Glikozillenmiş Hemoglobin Oluşumu Reaksiyonları.....	34
Şekil 2.7.: RAGE Molekülünün Yapısı.....	39
Şekil 2.8.: RAGE Molekülünün İzofomları.....	40
Şekil 2.9.: PAI-1 Etki Mekanizması.....	48
Şekil 4.1.: Gruplardaki Adiponektin Düzeylerinin Karşılaştırması.....	58
Şekil 4.2.: Gruplardaki Leptin Düzeylerinin Karşılaştırması.....	58
Şekil 4.3.: Gruplardaki PAI-1 Düzeylerinin Karşılaştırması.....	59
Şekil 4.4.: Gruplardaki TNF- α Düzeylerinin Karşılaştırması.....	59
Şekil 4.5.: Gruplardaki IL-6 Düzeylerinin Karşılaştırması.....	60
Şekil 4.6.: Gruplardaki sRAGE Düzeylerinin Karşılaştırması.....	60
Şekil 4.7.: Gruplardaki esRAGE Düzeylerinin Karşılaştırması.....	61
Şekil 4.8.: sRAGE ile HbA _{1c} Düzeylerinin Gruplardaki Karşılaştırmalı Dağılımı.....	67
Şekil 4.9.: esRAGE ile HbA _{1c} Düzeylerinin Gruplardaki Karşılaştırmalı Dağılımı.....	67

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Diyabetes Mellitus(DM) pankreasın insülin salgısının mutlak veya nisbi yetersizliği ya da insülin rezistansı (IR) sonucu oluşan, hiperglisemi ile seyreden karbohidrat, yağ ve protein metabolizması bozuklukları ile karakterli bir endokrin ve metabolizma hastalığıdır ⁽¹⁾.

Toplumda çok yaygın görülen ve şeker hastalığı olarak adlandırılan bu hastalık ile ilgili en eski kayıtlar M.Ö. 1550'li yıllarda Mısır'da yazılmış bir papirüste bulunmuştur. Bu papirüste, şeker hastalığına benzer, çok idrara çıkma ile seyreden bir durumdan bahsedilmektedir. Hindular da Ayur Veda'da böcek, sinek ve karıncaların bazı insanların idrarının yapıldığı yere toplandığını kaydetmişlerdir.

Günümüzde tıp literatüründe kullanılan, Diabetes ve Mellitus kelimeleri Yunanca sifon anlamına gelen **dia** + **betes** ve bal kadar tatlı anlamına gelen **mellitus** kelimelerinden türemiştir⁽²⁾. Diabetes kelimesi ilk kez Anadolu topraklarında, Kapadokya'da M.S. 2. yüzyılda Arateus tarafından kullanılmıştır. Arateus şeker hastalığını idrar miktarında artma, aşırı susama ve kilo kaybının olduğu bir hastalık olarak tanımlamıştır ⁽³⁾.

Diyabet insidansı ve prevalansının istatistiksel tahminden öteye çok hızlı değişmesi, yaşam boyu süren kronik bir hastalık olmasından dolayı dünyada 250 milyondan fazla diyabetlinin olduğunun tahmin edilmesi ve ilerleyen yıllarda bu sayının daha fazla artacağından endişe edilmesi, uzun dönem sürmesine bağlı olarak gelişen komplikasyonların ağır seyretmesi, devamlı takip ve tedavi gerektiren bir hastalık olması nedeniyle maliyeti yüksek bir hastalık olması ve hastanın tüm bunlara bağlı iş gücü ve yaşam kalitesini kaybettiği bir hastalık olması nedeniyle Birleşmiş Milletler (BM) Aralık 2006 tarihi itibarıyla diyabeti küresel bir hastalık olarak kabul etmiş ve tüm ülkelerin sağlık otoritelerine diyabetle mücadele çağrısı yapmıştır.

Populasyonu bu kadar ilgilendiren bir hastalık olması nedeniyle DM, hala üzerinde en çok araştırma yapılan hastalıktır. Tüm bunlara rağmen bilinmeyen hala çok fazladır. Hastalığın oluşumunda genetik, çevresel faktörlerin etkileri yanında büyük bir kısmı idiyopatiktir. Diyabet riski taşıyanlar; genellikle ailesinde ve özellikle 1.derece yakınında daha önceden diyabet tanısı almış olanlar ve ayrıca fazla kilosu olan, hareketsiz bir yaşam tarzı olan ve sağlıksız beslenenlerdir. Hastalar halsizlik, kilo kaybı,

sık idrara çıkma, aşırı susama gibi glisemi semptomları, şikayetlerin uzun zamandan beri var olduğu durumda glisemik komplikasyonlar ve hatta bazen hiperglisemi koması şikayetleri ile kliniklere başvurmaktadır.

Diyabet toplum sağlığını ilgilendiren önemli bir hastalıktır. Türkiye’ de ölüme neden olan hastalıklar sıralamasında ilk 10 hastalık içinde diyabet 8. sırada yer almaktadır ⁽⁴⁾. Bu nedenle diyabet ve komplikasyonlarının önlenmesi ve hastalığın yönetiminde bilgilendirme ve eğitim önemlidir. Diyabetin uyarıcı belirtileri konusunda farkındalığın artırılması ve erken tanıya yönelik girişimlerin teşvik edilmesi, engellenebilir risk faktörlerini azaltmak için bilinçlendirmenin sağlanması, diyabet komplikasyonlarını önlemek veya geciktirmek için farkındalık oluşturulması oldukça önemlidir.

Tip 2 DM’ li hastaların %80’ ini obezlerin oluşturduğu düşünüldüğünde obezitenin tip 2 DM gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu söylenebilir. Tip 2 DM gelişiminde obezitenin bu kadar önemsenmesinin başlıca nedeni insülin direncine neden olması ve tip 2 DM’ de varolan insülin direncini ağırlaştırmasıdır. Obezite nedeniyle artmış yağ dokusundan salgılanan adiponektin, leptin, PAI-1, TNF- α ve IL-6 gibi bazı belirteçlerin tip 2 DM patogeneğinde rol oynadığı son yıllarda ileri sürülen önemli bir hipotezdir.

Adiponektin, adipositlerden salgılanan endokrin etki gösteren bir hormondur. Aynı zamanda preadipositlerin diferansiasyonu düzenleyen ve matür adipositlerin oluşumunu kolaylaştıran otokrin/parakrin etkileri olan bir proteindir. Antiinflamatuvar, antidiyabetojenik ve antiaterojenik etkileri vardır ve insülin duyarlılığını artırmaktadır⁽⁵⁾.

Leptin, iştahın düzenlenmesinde, karbohidrat ve lipid metabolizması ile enerji dengesinin sağlanmasında rol oynayan bir hormondur⁽⁶⁾. Leptinin vücuttaki başlıca rolü özellikle hipotalamusta Nöropeptit-Y üzerine inhibitör etkiyle gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenlemektir. Fizyolojik olarak leptin fazlalığı besin alımının azalmasına ve ısı üretimini artırarak enerji harcanmasında artışa yol açar. Obezite, açlık ve postprandiyal hiperinsülinemi durumları devamlı olarak leptin salınımına neden olur. Bunun nedeni serebrospinal transportdaki azalma veya postreseptör sinyal defekti sonucu gelişen leptin direncidir^(7,8).

PAI-1, bir serin proteazdır ve plazminojenden plazmin oluşumunu inhibe ederek koagülasyon ve fibrinolitik sistem dengesinde önemli rol oynar. DM hiperkoagüle ve

hipofibrinolitik bir durumdur. Bu durum DM' de PAI-1 seviyelerinin artışına bağlanmaktadır⁽⁹⁾.

Sitokin yapımı ile insülin direnci arasındaki ilişki, artmış yağ dokusundan TNF- α ve IL-6 sekresyonunun artışı ile açıklanmaktadır. Plazma IL-6 seviyeleri ile insülin duyarlılığı ilişkisi güçlüdür ve birbiriyle ters bir ilişkisi vardır.

Diğer taraftan DM' ye bağlı olarak kan glukozundaki regüle edilmeyen sıçramalar nedeniyle glukozla proteinler arasında gerçekleşen nonenzimatik reaksiyonlar sonucu varolan glikasyon hızlanmaktadır. Yarılanma ömrü uzun olan proteinlerle glukoz arasındaki reaksiyonlar sonucu ileri glikasyon son ürünleri oluşmaktadır ve diyabetik komplikasyonlardan asıl sorumlu tutulan mekanizma toksik etkileri olan bu glikasyon son ürünlerinin dokularda birikmesidir.

Bu çalışmada tip 2 DM tanısı almış hastalarda diyabetin komplikasyonları ile ilgili olarak AGE reseptörleri(sRAGE, esRAGE), adiponektin, leptin, PAI-1, TNF- α , IL-6 gibi parametrelerin değişimlerinin incelenmesi ve diyabetin takibinde kullanılan rutin parametrelerle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus

2.1.1. Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü' nün (World Health Organization-WHO) verilerine göre 2000 yılında tüm dünyada en az 171 milyon diyabet hastası vardı. Bu oran tüm dünya nüfusunun %2.8' i dir. Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation- IDF) 2010 yılında diyabetli sayısının 285 milyon olacağını⁽¹⁰⁾ ve 20 yıl içinde bu rakamın 438 milyona ulaşabileceğini tahmin etmektedir. Diyabete tüm dünya ülkelerinde görülmekle birlikte gelişmiş ülkelerde daha sık rastlanmaktadır. Özellikle tip 2 diyabet görülme sıklığı gelişmiş ülkelerde yüksektir. Bunun nedeninin kentleşme eğilimi ve hayat tarzı değişiklikleri olduğu düşünülmektedir. Belki de en önemli etken *batılı tarzı* beslenme alışkanlığı ve obezitedir. Ancak bu artışın nüfus artışı ve toplam nüfus göz önüne alındığında, diyabet taramasının iyi yapılmadığı Asya ve Afrika ülkelerinde, diyabet tanısı konulmuş hastalardan çok daha fazla henüz tanı almamış diyabetli insanın olacağı tahmin edilmektedir⁽¹¹⁾. Tüm bunların yanında dünyada yaklaşık 57 milyon kişininde diyabet oluşma riskini büyük ölçüde arttıran pre-diyabetik grupta olduğu düşünülmektedir⁽¹²⁾. Diyabetin görülme sıklığı yaş ilerledikçe artmaktadır ve kronik bir hastalık olması nedeniyle yaşlı nüfusun artmasına paralel olarak diyabetik hasta sayısının artacağı tahmin edilmektedir. Araştırmalarda gelişmiş ülkelerde 65 yaşın üzerindeki nüfusun %18-20'sinde diyabet ve %40'ında glukoz toleransı bozukluğu olduğu bulunmuştur⁽¹³⁾.

2.1.2. Tanı ve Sınıflama

2.1.2.1.Tanı

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının tanı ve sınıflamasında son 10 yılda değişiklikler yapılmıştır. Önce 1997 yılında, Amerikan Diyabet Birliği (ADA) yeni tanı ve sınıflama kriterlerini yayınlamış ve hemen ardından 1999' da Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu kriterleri küçük revizyonlarla kabul etmiştir. Daha sonra, 2003 yılında, bozulmuş açlık glukozu (IFG) tanısı için ADA tarafından küçük bir revizyon daha yapılmıştır. WHO ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından 2006 yılı sonlarında yayınlanan raporda ise 1999 kriterlerinin korunması benimsenmiştir. Buna karşılık, ADA ve Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (EASD) 2007

yılında yayınlanan son konsensus raporlarında ise 2003 yılındaki düzenlemenin değişmemesi gerektiğini savunmaktadır. Diyabet tanısı için diyabet semptomları olan hastalardaki tanı kriterleri, venöz kanda enzimatik yöntemlerle ölçülen glukoz seviyelerini kriter olarak almaktadır. Bu kriterlere göre hiperglisemi kategorileri Tablo 2.1.' de verilmiştir.

Tablo 2.1.: Hiperglisemi Kategorileri⁽¹⁴⁾.

1. Bozulmuş Glukoz Toleransı(IGT)
2. Bozulmuş Açlık Glukozu(IFG)
3. Diabetes Mellitus(DM)

2.1.2.1.1. Normal Glukoz Değeri

Açlıktan sonra alınan kan örneğinde glukoz konsantrasyonunun normal değeri 70-100 mg/dL' dir.

2.1.2.1.2. Bozulmuş Açlık Glukozu (IFG)

Açlık sonrası kan glukoz düzeyinin 100-126 mg/dL arasında olmasıdır. Normal glukoz homeostazı ile diyabetes mellitus arasındaki metabolik bir evredir. Bu bireylerde diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişme riski artmıştır⁽¹⁴⁾.

2.1.2.1.3. Bozulmuş Glukoz Toleransı (IGT)

75 g oral glukoz yüklemesi sonrası 2.saatteki kan glukoz düzeyinin 140-199 mg/dL arasında olması durumudur. Bu hastalarda belirgin diyabet gelişimi riski %1-5 arasındadır. Genellikle kendiliğinden normal glukoz toleransına dönerler⁽¹⁴⁾.

Bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı durumları *pre-diyabet* olarak kabul edilmektedir.

2.1.2.1.4. Diyabetes Mellitus (DM)

Herhangi bir glukoz yüklemesi olmaksızın diyabet semptomları olan veya olmayan bir hastada hastaneye başvurduğunda ölçülen herhangi bir andaki glukoz konsantrasyonunun >200 mg/dL olması veya açlık kan glukozunun 126 mg/dL üzerinde olması durumudur.

Tablo 2.2.: Diyabetes Mellitus ve Glukoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri (Tablo 2003 yılı revizyonununda kapsamaktadır)^(15,16).

Bozulmuş Açlık Glukozu (IFG)	
AKG (En az 8 saatlik açlığı takiben)	100-126 mg/dL (5.6-6.9 mmol/L)
Bozulmuş Glukoz Toleransı (IGT)	
OGTT' de 2.saat kan glukozu	140-199 mg/dL (7.8-11.0 mmol/L)
Diyabetes Mellitus (DM)	
Rastgele glukoz (+ diyabet semptomları)	≥ 200 mg/dL (11.1mmol/L)
AKG (en az 8 saatlik açlığı takiben)	≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L)
OGTT' de 2.saat kan glukozu	≥ 200 mg/dL (11.1mmol/L)

Diyabet semptomları ile gelen tüm hastalarda diyabet tanı ve sınıflandırmasına gitmeden önce mutlaka hiperglisemi ile seyreden diğer hastalıklar ekarte edilmelidir⁽¹⁶⁾.

Açlık kan glukozu (AKG), 8-14 saatlik açlık sonrası ve tercihen gece açlığını takiben alınan sabah örneklerindeki kan glukozu seviyesidir. Eğer hastaların açlık kan glukozu düzeyi <100 mg/dL ise non-diyabetik, açlık kan glukozu düzeyi ≥ 126 mg/dL ise DM tanısı konulabileceğinden hastalara OGTT yapmak gereksizdir.

Oral glukoz tolerans testi (OGTT), açlık kan glukozu 100-126 mg/dL olan kişilerde diyabet tanısını ve diyabet riski olan gebelerde gestasyonel diyabeti tesbit etmek için yapılan yükleme testidir. Test 8-14 saat açlıktan sonra yapılır. Teste sabah saat 7.00-9.00 arası başlanır. Bunun nedeni bazal plazma insülin düzeyinin ve insülinin glukozu cevabının; sabah saatlerinde günün ilerleyen saatlerine göre daha yüksek, gece yarısı ise en düşük olmasıdır. Glukoz Tolerans Testi öğleden sonra yapılırsa yüksek glukoz değerleri elde edilir. Erişkinlerde 75 g oral glukoz (maksimum insülin salınımının elde edildiği glukoz dozu) ile standart oral glukoz tolerans testi (OGTT) (hamilelerde 50 g, çocuklarda 1.75 g/kg oral glukoz) yapılır. Hamilelerde test gebeliğin 24-28. haftasında uygulanmaktadır. Günün herhangi bir zamanında 50 g oral glukoz verilmesi sonrası 1. saatteki kan glukoz konsantrasyonu ≥ 140 mg/dL ise OGTT uygulanır. Hastaya 3 gün süresince karbohidrattan zengin bir diyet verilir (glukokinaz, yağ asidi sentaz ve asetil-CoA karboksilaz gibi glukozun kullanıldığı yollardaki enzimleri aktifleştirmek için gereklidir)⁽¹⁷⁾. 3 gün sonunda 8-14 saat açlıktan sonra kanı

alınır ve 75 g oral glukoz verilir. 2. saat kan glukozu değerinin 155 mg/dL (8.6 mmol/L) üzerinde olması tanı koydurur. OGTT, açlık kan glukozu (AKG) düzeyine göre daha sensitif ve spesifiktir, ancak testin gün içindeki değişkenliğinin yüksek olması ve emek gerektirmesi rutin kullanımını güçleştirir. 1.derece akrabasında diyabet tanısı almış veya minimal diyabet semptomları olan asemptomatik hastalarda açlık kan glukozu değerleri tanı koyduracak nitelikte değilse DM tanısını doğrulamak için OGTT yapılmalıdır. Ayrıca bu şekilde bir anamneze sahip hastalarda glukoz düzeyleri düzenli aralıklarla takip edilmelidir. Glukoz ölçümü için venöz kan örneği tercih edilmelidir. Kapiller kanda ölçülen glukoz konsantrasyonu venöz kanda ölçülen glukoz konsantrasyonuna göre açlıkta 5-10 mg/dL, toklukta 20 mg/dL daha yüksektir. Glukoz ölçümü yapılırken numunelerin bekletilmeden çalışılması önemlidir. Çünkü eritrositler kan glukozunu kullanırlar ve bu yüzden beklemiş numunelerde glukoz konsantrasyonu her bekletilen saat için %7 oranında azalır⁽¹⁸⁾.

Son yıllarda diyabetin genetik temelini ortaya konulmasına bağlı olarak adacık otoantikörleri bulunmuştur. Bu otoantikörler tanıda ve daha sıklıkla diyabet taramasında önemini artırmaktadır. Çünkü bu antikörler (glutamat dekarboksilaz antikoru, bovine serum albumin antikoru, adacık hücre antikoru) DM için genetik açıdan risk taşıyan ancak henüz diyabet varlığı ortaya konulmamış kişilerde diyabete yakalanma riski hakkında bilgi vermektedir.

Diyabetin tanısında kullanılan bu testlerin yanında kan glukozunun takibinde ve glisemik kontrolün değerlendirilmesinde HbA_{1c} ve fruktozaminde kullanılmaktadır. Serum fruktozamin konsantrasyonu 2-3 haftalık (serum proteinlerinin ortalama yarılanma ömrü) kan glukoz kontrolü hakkında bilgi verirken, HbA_{1c} seviyeleri ise 2-3 aylık (ortalama eritrosit ömrü) bir dönemdeki glisemi kontrolü hakkında bilgi vermektedir. Bu nedenle sıklıkla geriye doğru kan glukozunun regülasyonu ile ilgili daha çok bilgi verici olduğundan HbA_{1c} tercih edilmektedir.

2.1.2.2. Sınıflandırma

Diyabetle ilgili klinik sınıflamalarda önceleri başlama yaşı dikkate alınmış ve gençlerde görülene juvenil tip ileri yaşlarda görülene adult tip denilmiştir. Daha sonraları bu sınıflama geliştirilerek İnsülin Bağımlı Diyabetes Mellitus (IDDM) ve İnsülin Bağımlı Olmayan Diyabetes Mellitus (NIDDM) tip olarak adlandırılmıştır. Zamanla tip 2 diyabet vakalarında insülin gerektirmeye başladığının görülmesinden

dolayı bu sınıflamada terk edilmiş ve klinik etiyolojiye göre yeni gruplar eklenmiştir. Buna göre diyabetes mellitusun etyolojik sınıflaması Tablo 2.3.' deki gibi yapılmaktadır.

Tablo 2.3.: DM'nin Etiyolojik Sınıflandırması⁽¹⁹⁻²¹⁾

I.	Tip 1 DM (pankreas β hücre hasarına bağlı oluşan insülin eksikliği sorumludur)
	A. Otoimmün nedenli
	B. İdiyopatik
II.	Tip 2 DM (değişken derecede insülin rezistansı, rölatif insülin eksikliği vardır)
III.	Diyabetin diğer spesifik tipleri
	A. Pankreas β hücre fonksiyonlarının genetik bozuklukları
	1. MODY (Maturity-onset diabetes of young)
	2. Mitokondrial DNA mutasyonları
	3. Wolfram sendromu (DIDMOAD sendromu)
	B. İnsülin etkisindeki genetik defektler
	1. Tip A insülin rezistansı
	2. Leprechaunism
	3. Rabson-Mendenhall sendromu
	4. Lipoatrofik diyabet
	C. Ekzokrin pankreas hastalıkları
	Pankreatitis, Travma/Pankreatektomi, Kistik fibrozis, Hemokromatozis, Neoplaziler
	D. Endokrinopatiler
	Akromegali, Cushing hastalığı, Glukagonoma, Feokromositoma, Hipertiroidizm
	E. İlaç ve kimyasal maddelere bağlı
	Vacor (rodentisid), Pentamidin, Nikotinik asit, Glukokortikoidler, Diazoksid,
	β adrenerjik agonistler, Tiazidler, Dilantin, Siklosporin, Takrolimus
	F. Enfeksiyonlar
	Konjenital rubella, Sitomegalovirus
	G. Nadir formlar
	“Stiff-man” sendromu, Anti-insülin reseptör antikorları
	H. Genetik sendromlara eşlik eden diyabet
	1. Down sendromu
	2. Turner sendromu
	3. Klinefelter sendromu
	3. Prader-Willi sendromu
	4. Bardet- Biedl sendromu
IV.	Gestasyonel DM

2.1.2.2.1. Tip 1 DM

Pankreasın insülin üretme fonksiyonundaki yetersizliğine bağlı olarak oluşan mutlak insülin eksikliği vardır. Hastaların %90'ında otoimmün kaynaklı (Tip1A), %10'unda nonotoimmün kaynaklı (Tip1B) beta hücre yıkımı söz konusudur. Genellikle 30 yaş öncesi başlar. Ortaya çıkışı okul öncesi, puberte ve geç adölesan dönemde olmaktadır. Son yıllarda daha ileri yaşlarda ortaya çıkan ve Tip 1 DM karakteristiğine sahip Latent Otoimmün Diyabet (LADA) formunda sık görüldüğü bildirilmektedir. Hiperglisemi semptomları aniden ortaya çıkar. Diyabetik ketoasidoza daha yatkındırlar. Tip 1 diyabette β hücre harabiyeti hızlıdır. Pankreas β hücresinin immun yıkımının belirleyicisi olarak adacık hücre otoantikorları, insülin otoantikorları, glutamat dekarboksilaz (GAD) otoantikorları bulunmuştur. Bu antikorlar aşikar diyabet gelişmeden yıllar önce saptanabilir. Otoimmün hasar pankreas β hücre kitlesinin ilerleyici kaybına neden olur. β hücrelerinin otoimmün yıkımının birçok genetik ve çevresel faktörlerle ilişkisi vardır. Hastalığın ortaya çıkışında viral enfeksiyonlar, inek sütü proteini, nitrozaminler gibi çevresel faktörler suçlanmaktadır. Bu hastalar diğer otoimmun hastalıklara da (Hashimoto Tiroiditi, Grave's Hastalığı, Romatoid Artrit, SLE) yatkındır⁽²²⁾.

2.1.2.2.1.1. Tip1A DM

Genetik yatkınlığı bulunan kişilerde tetikleyici faktörlerin etkisiyle otoimmünite uyarılır ve ilerleyen beta hücre hasarı başlar. Beta hücre rezervi %80-90 azaldığında klinik diyabet semptomları ortaya çıkmaktadır. Tip1A diyabette başlangıçta kanda adacık otoantikorları pozitif bulunur. Bu bakımdan Tip1 DM riski taşıyan kişilerde klinik bulgular ortaya çıkmadan önce bu otoantikora bakılması ilerleyen dönemde hastalığın gelişip gelişmeyeceği konusunda bilgi verir.

2.1.2.2.1.2. Tip1B DM

Otoimmünite dışındaki nedenlerin (ilaçlar (pentamidin, nikotinik asit, glukokortikoidler, diazoksit, tiazidler, klozapin vs.) pankreas adacık hücrelerine direkt etki ederek β hücrelerinde hasar yapmasına bağlı mutlak insülin eksikliği sonucu gelişir. Kanda adacık otoantikorları olmaz.

2.1.2.2.2. Tip 2 DM

Temel özelliği hiperglisemi olmakla birlikte, yanı sıra karbohidrat, lipid ve protein metabolizmasında bozukluklarla ortaya çıkan, heterojen bir hastalık grubudur.

Başlangıçta pankreastan insülin sentezinde bir defekt yoktur. Ancak zamanla artmış kan glukozuna cevaben insülinin sekresyonunda ve/veya insülinin hedef dokudaki etkisinde bir bozulma(insülin direnci) bazende pankreasın insülin üretme kabiliyetinde bir azalma sonucu ortaya çıkmaktadır. Genellikle 30 yaş sonrası ortaya çıkar. Obez kişiler (vücut ağırlığı istenilen ölçüden %20 fazla olanlar), birinci derece akrabalarında diyabet olanlar, gestasyonel diyabeti olanlar ve 4200 gram üzerinde doğum gerçekleştirme öyküsü olanlar tip 2 diyabet için yüksek risk taşırlar.

Pre-diyabet, glukoz seviyeleri normalin üzerinde ancak diyabet tanısı için henüz yeterince yükselmemiş olan, tip 2 diyabet için riskli gruptur. Bu kişilerde egzersiz ve diyetin düzenlenmesiyle kilo kaybının sağlanması tip 2 diyabet gelişiminden koruyucudur⁽²²⁾. Pre-diyabet, toplumda “gizli şeker” olarak ta adlandırılan bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı durumunu ifade etmektedir. Prediyabetik durum(özellikle bozulmuş glukoz toleransı) hem diyabet oluşumu hem de çeşitli kardiyovasküler hastalıkların oluşması açısından önemli bir risk faktörüdür⁽²³⁾.

2.1.2.2.3. Diğer Spesifik Diyabet Tipleri (Sekonder DM)

Diyabetten farklı olarak insülin seviyesi normalden dokuların insüline yanıt vermemesi sonucunda oluşur. Bugüne kadar glukokinaz geni, mitokondriyal DNA geni, insülin geni ve insülinin etki ettiği reaksiyonlardaki enzimlere ait genlerde mutasyonlar saptanmıştır. Ancak bu mutasyonlar oldukça nadirdir. Tüm diyabetlerin (özellikle insülin varlığında gelişen diyabetler) %1-2'sini oluştururlar. Genetik mutasyonlar beta hücrelerin işlevini bozabilir. Bu mutasyonlar otozomal (MODY) veya mitokondriyal (Kearns-Sayre Sendromu, MELAS, Wolfram(DIDMOAD) Sendromu) kaynaklıdır. İnsülin genindeki mutasyonlar insülin dirençliliği sendromlarına (Kahn Sendromları (TipA, TipB), HAİR-AN Sendromu, Leprechaunizm, Lipodistrofik Sendromlar) neden olur. Pankreasta ileri derecede hasar oluşturan ekzokrin hastalıklar (pankreatit, kistik fibrozis, pankreatektomi, neoplazi) diyabete sebep olur. İnsülinin etkisini azaltan ya da kontrinsüliner hormonların aşırı salgılandığı hastalıklar (glukagonoma, somatostatinoma) diyabete sebep olabilir. Pek çok ilaç (pentamidin, nikotinik asit, glukokortikoidler, tiroit hormonları, diazoksit v.s.) insülin salgısını bozabilir ve bazı toksinler pankreasın beta hücrelerine zarar verebilir. Akromegali, Cushing Sendromu ve Feokromositoma' da hiperglisemi ile seyrederek⁽¹⁵⁾. Bu nedenle

hiperglisemisi olan hastalarda diyabet sınıflamasına gitmeden önce mutlaka bu hastalıkların ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekmektedir.

Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY), çok yaygın görülmeyen genellikle altta yatan genetik bir defekte bağlı ortaya çıkan diyabet türüdür. Hastalar normal ağırlıktadır ve 25 yaşından önce tanı alırlar. Bazen tip 2 DM olarak bazen de sekonder diyabet içinde sınıflandırılır. Ancak bu grubun diğerlerinden ayrı bir hastalık olduğu düşünülmektedir⁽²²⁾.

2.1.2.2.4. Gestasyonel Diyabet (GDM)

Gebeliğe bağlı oluşan insülin direnciyle gelişir ve genetik yatkınlık söz konusudur. Doğumla birlikte genellikle düzelir ancak sonraki gebeliklerde sıklıkla tekrarlar. Gestasyonel diyabet pek çok açıdan tip 2 DM ile benzerlikler gösterir. Gebe kadınlarda % 3-5 oranında glukoz intoleransı gelişmektedir⁽²⁴⁾. Gestasyonel diyabet tedavi edilebilir bir durumdur ancak gebelik boyunca dikkatlice izlenmelidir. Hamileliği sırasında gestasyonel diyabet gelişen kadınların yaklaşık %30-50 kadarı hayatlarının ileri dönemlerinde tip 2 diyabet hastası olmaktadır⁽²⁴⁾. Geçici bir durum olmasına rağmen, tedavi edilmeyen gestasyonel diyabet hem fetusun hem de annenin hayatı için tehlikeli olabilir. Makrozomi, konjenital kalp hastalıkları ya da santral sinir sistemi anormallikleri ve malformasyonlar bebeğin taşıdığı risklere örnek olarak verilebilir. Fetustaki insülin seviyesinin artışı fetusun sürfaktan yapımını baskılayabilir ve yenidoğanın respiratuvar distres sendromu' na (hyalen membran hastalığı-RDS) yol açar. Eritrosit yıkımına bağlı olarak hiperbilirubinemi görülür. İlerlemiş vakalarda fetal damarlarda etkilenmeye bağlı olarak plasental yetmezlikler ve fetal ölüm oluşur. Gestasyonel diyabet, gebelik sırasında yaşanan komplikasyonları artırması yanında aynı zamanda diyabetik annelerin çocuklarının ileride diyabetik olma potansiyelini artırdığı için de son derece önemlidir.

2.1.3. Semptomlar

Diyabetin üç klasik belirtisi **poliüri** (çok ve sık idrara çıkma), **polidipsi** (susama hissi ve sıvı alımındaki aşırı artış) ve **polifaji** (iştah artışı)dir. Bu belirtiler tip 1 DM' de de (özellikle çocuklarda) kısa süre içinde ortaya çıkar. Tip 2 DM' nin belirtilerinin ortaya çıkması ise genellikle daha uzun zaman alır ve genellikle çok hafiftir. Tip 1 DM hızlı kilo kaybına (normal ya da fazla yemek tüketimine rağmen) ve halsizliğe neden olur. Kilo kaybı dışındaki sayılan tüm bu semptomlar kontrolsüz tip 2 DM' de de vardır.

Görme bozuklukları, tekrarlayan deri, üriner sistem enfeksiyonları, gingivitler, yara iyileşmesinde gecikme, kaşıntı, akantozis nigrikans gibi deri problemleri, halsizlik, yorgunluk, letarji diyabetes mellitus için belirti olabilir⁽²²⁾. Kan glukoz konsantrasyonu, 170-180 mg/dL' nin üzerine çıkarsa böbreklerde glukoz için eşik değeri aşılar, böbrek proksimal tübüllerinden glukozun reabsorbsiyonu tam olmaz ve idrarla glukoz atılır (glukozüri). İdrarın osmotik yükü artar. Suyun böbreklerden reabsorbsiyonunun azalması sonucu poliüri ve pollaküri olur. İdrarla devamlı sıvı kaybı osmotik dengenin sağlanması için intrasellüler alandan intravasküler alana suyun çekilmesine yol açar. Bu durum susama hissine (polidipsi) neden olur. Uzun süre yüksek plazma glukoz konsantrasyonu, poliol yolu ile sorbitol üretimine neden olur. Sorbitol kuvvetli bir toksindir ve dokularda birikmesi retinopati, nöropati, nefropati gibi hasarlara yol açar. Kontrolsüz diyabetikler (genellikle tip 1 DM hastaları) diyabetik ketoasidoz tablosuyla hastaneye başvurur. Diyabetik ketoasidoz tablosunda nefesde belirgin bir aseton kokusu, hızlı ve derin soluma (kussmaul solunumu), poliüri, bulantı, kusma, karın ağrısı, mental bozukluklar vardır. Tablo şiddetlendiğinde koma ve ölümle sonuçlanır. Diyabetik ketoasidoz acil bir durumdur. Daha nadir bir durumda aşırı su kaybı (dehidratasyon) sonucu gelişen (genellikle tip 2 DM' de) hiperglisemik hiperozmolar nonketotik komadır.

2.1.4. İnsülin

İnsülin, glukozun hücrelere girişini düzenleyen en önemli hormondur. Bu yüzden, insülini veya insülin reseptörünü ilgilendiren herhangi bir durum tüm diyabet türlerinde önemli bir rol oynar.

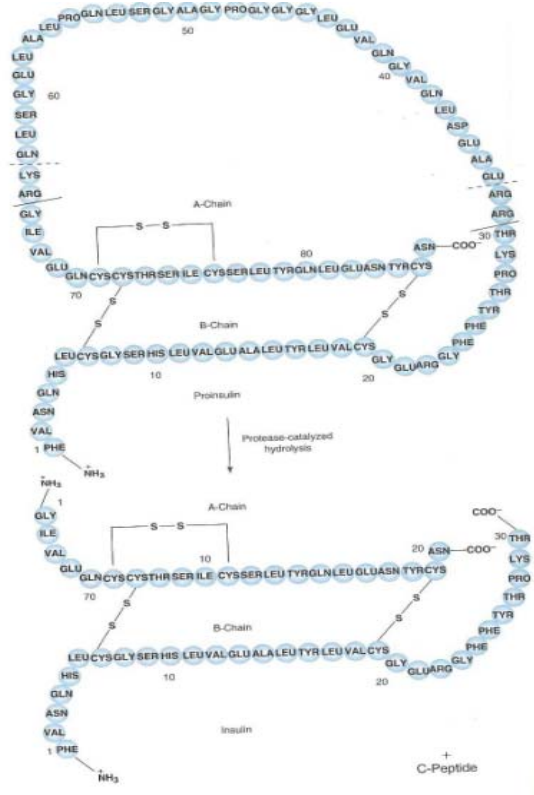
2.1.4.1. Sentezi

Glukoz pankreasın beta hücrelerinden insülinin salgılanmasını uyarır. Glikoliz sonucu elde edilen ATP hücre içindeki ATP/ADP oranı artırır. Bu durum ATP-duyarlı K^+ kanallarını kapatır. Hücre dışına çıkamayan K^+ hücre içindeki potansiyeli yükseltir ve hücre membranını depolarize eder. Voltaj-duyarlı Ca^{+2} kanalları açılır ve hücre içine giren Ca^{+2} insülinin depo edildiği granüllerden egzozitoz yoluyla hücre dışına çıkmasına neden olur⁽²⁵⁾.

İnsülin peptit yapılı bir hormondur. Pankreastaki beta hücrelerinden sentezlenir. Hücrelere glukoz alımını kolaylaştırarak, karbohidrat, lipit ve protein metabolizmasını

düzenleyerek ve mitojen etkilerle hücre bölünmesi ve büyümesini destekleyerek kan glukozunun normal seviyelerde idame ettirilmesini sağlar⁽²⁶⁾.

İnsülin molekül ağırlığı 5.7 kDa olan küçük globüler bir proteindir. A zinciri 21, B zinciri 30 amino asitten oluşmuş iki zincirli bir polipeptittir. A zincirinin 7. amino asidi ile B zincirinin 7. amino asidi ve A zincirinin 20. amino asidi ile B zincirinin 19. amino asidi arasında 2 adet disülfür köprüsü yer almaktadır. Bunların dışında A zincirinin 6. ve 11. amino asitleri arasında da üçüncü bir disülfür köprüsü vardır. Bu disülfür köprüleri insülinin biyolojik aktivitesi için gerekli olan kısımlardır⁽²⁷⁾.



Şekil 2.1.: İnsülinin Yapısı⁽¹⁷⁾.

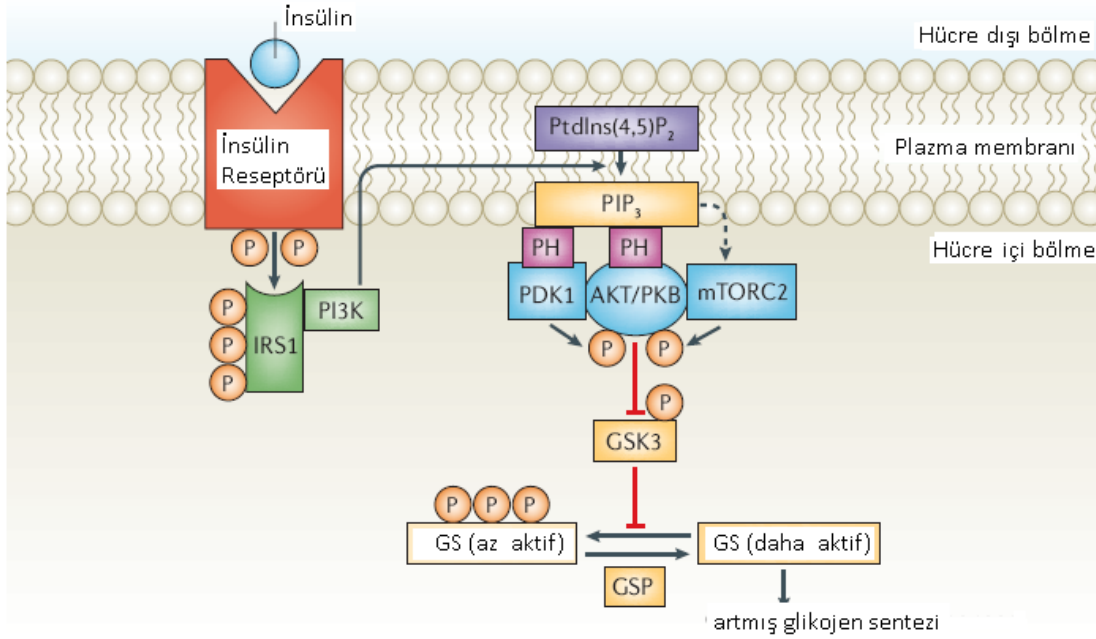
İnsülin, bir preprohormon olarak sentez edilmektedir. Bu yapının ağırlığı 11.5 kDa dur. Amino ucunda 23 amino asitten oluşmuş lider dizisi bulunmaktadır. Bu dizi granüllü endoplazmik retikulumda sentezlenen yapının endoplazmik retikuluma yönelmesini sağlamaktadır. Endoplazmik retikulumda bu sinyal dizisi ayrılır ve biyolojik aktivitesi insülinde daha az olan 9 kDa ağırlığında proinsülin oluşur. İnsülinin B zincirinin amino ucundaki proinsülini C-peptid kısmı izlemektedir. Proinsülin A zincirinin karboksil ucuyla sonlanmaktadır. Daha sonra golgi sistemine aktarılır ve burada ATP bağımlı proteolitik parçalanmaya uğrar. Tripsin benzeri bir proteaz bu proteolitik parçalanmayı gerçekleştirir. Parçalanma sonrası C-peptidin her iki

ucundaki bazik amino asit çiftleri karboksiptidaz benzeri bir enzim aracılığıyla uzaklaştırılır. Böylece eşit miktarlarda C-peptit ve olgun insülin molekülü oluşur⁽²⁷⁾.

2.1.4.2. Etki Mekanizması

İnsülinin keşfi 1921 yılında olmuştur. İnsülinin etki tarzını çözmek için çalışmalar ise ilk olarak 1958 yılında Fred Sagner' in insülinin amino asit dizisini tesbitinden sonra başlamıştır.

İnsülinin biyolojik etkisini gösterebilmesi için mutlaka kendi reseptörüne bağlanması gerekir. İnsülin reseptörü, birbirlerine disülfür bağı ile bağlı 2 alfa ve 2 beta ($\alpha\beta$)² alt ünitesinden oluşan heterotetramerik bir glikoproteindir. Fonksiyonel olarak insülin reseptörü allosterik bir enzim gibi davranır.



Şekil 2.2.: İnsülin Reseptörünün Etki Mekanizması⁽²⁸⁾.

135 kDa ağırlıklı α alt ünitesi hücre dışına oturmuştur. Sistein içeriği zengin bölgeler içerir ve insülini bağlar. 95 kDa ağırlıklı β alt ünitesi, transmembranerdir. Tirozin kinaz aktivitesine sahiptir ve insülin bağlandığında otofosforillenir. Katalitik bölgelerinde bulunan lizin amino asidi tirozin kinaz aktivitesi için esansiyeldir. Lizinin herhangi bir başka amino asit ile yer değiştirmesi tirozin kinaz aktivitesini tamamen ortadan kaldırmaktadır. Reseptörün her iki alt birimi de yüksek oranda glikozillenmiş

durumdur. Reseptör yapısından siyalik asit ve galaktozun uzaklaştırılması, insülinin bağlanmasını ve etkilerini azaltmaktadır. İnsülin reseptörünün yapısı, bütün türlerde birbirine yakındır. Reseptörün α alt birimlerine insülinin bağlanması ile tetiklenen yapısal değişim β alt birimlerinin tirozin kinaz aktivitelerini uyarmaktadır. Her $\alpha\beta$, bir monomer gibi davranmaktadır. Bir β alt biriminin tirozin kinaz aktivitesi diğer β alt birimini ATP ile fosforillemektedir. Tirozinlerinin fosforillenmesi ile aktifleşen insülin reseptörü, adaptör proteinlerin fosforillenmesini mümkün kılar. Adaptör proteinler, homolog Src-2 (SH2) bölgeleri bulunan efektör proteinler için bağlanma bölgesine sahip proteinlerdir. İlk tesbit edileni 185 kDa' luk sitozolik insülin reseptör substrat molekülü (IRS) dır⁽²⁹⁾. IRS' ler insülin reseptörlerinin aktive olmasıyla fosforillenerek insülin reseptörü ile SH2 bölgesi olan PI3K gibi diğer hücresel substratlar arasında bağlantıyı sağlamaktadırlar. IRS proteinleri pleckstrin homology (PH) ve fosfotirozin bağlama bölgesine sahiptir. Proteinin N-terminali insülin reseptörü ve tirozin fosforilasyon bölgesi için IRS' nin afinitesini artırır. IRS proteinlerinin molekül ağırlığı 60-180 kDa dur. IRS-1 ve IRS-2 daha yaygındır. IRS-3 ve IRS-4 daha az bulunmaktadır. IRS-3 adipositlerde bol miktardadır. Ayrıca β hücresi ve karaciğerde bulunur⁽³⁰⁾. IRS-4' ün mRNA sı fibroblast, iskelet kası, karaciğer, kalp ve böbrekte tesbit edilmiştir⁽³¹⁾. İnsanlarda IRS-1, IRS-2 ve IRS-4 fonksiyonel, IRS-3 geni nonfonksiyoneldir⁽³²⁾.

İnsülinin stimülasyonu ile IRS-1 proteini fosfatidil inozitol-3 kinaz (PI3K)' ı aktifleştirir (Şekil 2.1.). PI3K bir protein tirozin kinazdır. Fosfotidil inozitolden fosfotidilinozitol-3-fosfat oluşumunu katalizlemektedir⁽³³⁾. Çalışmalarda bu enzimin substratının fosfotidilinozitol-4,5-difosfat olduğu gösterilmiştir. Bu şekilde hücrede fosfotidilinozitol-3-fosfat (PIP3) oluşumunu PI3K dolaylı olarak katalizlemektedir^(34,35). PI3K' lar regülatör p85 ve katalitik p110 alt ünitelerinden oluşur⁽³⁶⁾. IRS-1'deki fosfotirozin rezidüleriyle SH2 bölgesinin regülatör p85 alt ünitesi etkileşir. Bu etkileşme ile plazma membranına yaklaşan PI3K, fosfotidilinozitol-4,5-difosfatı PIP3' e dönüştürür. PI3K inhibitörleri ile insülinin etkisini bloke etmek mümkündür.

İnsülinin stimüle ettiği p90 ribozomal protein S6 kinaz (p90RSK), diğeri p70 ribozomal protein S6 kinaz(p70S6K) olarak bilinen 2 protein kinaz bulunmaktadır. Ancak bu her iki proteininde GSK3 enzimi üzerinde etkisi yoktur⁽³⁷⁾. Bunların dışında insülinin stimüle ettiği 3 üncü bir protein kinaz AKT/Protein Kinaz B (PKB) dir.

AKT/PKB ile GSK3' ü serin rezidülerinden fosforilleyerek inhibe eder⁽³⁷⁾ ve PI3K ile de aktive olur^(38,39). Bu durum insülinin bazı proteinlerin fosforilasyonunu bazılarının da defosforilasyonunu nasıl stimüle edebildiğini göstermektedir. AKT/PKB' de, PIP3' e yüksek afiniteyle bağlanmayı sağlayan PH bölgesi bulunur. AKT/PKB' nin insülinle indüklenen aktivasyonu bu proteinin serin ve treonin rezidülerinin fosforilasyonundan kaynaklanmaktadır. PIP3 oluşumuyla tetiklenen GSK3 inhibisyonunu tetikleyen proteinlerin AKT/PKB protein kinazı da inhibe etmeleri AKT/PKB' nin PIP3 bağımlı bir yol olduğunu ortaya koymaktadır.

AKT/PKB treonin rezidülerinden fosforillenmektedir. Bu fosforilasyonu 3-fosfoinozotide bağımlı protein kinaz-1(PDK1) olarak adlandırılan bir protein kinaz sağlamaktadır⁽⁴⁰⁾. AKT/PKB gibi PDK1'de PH bölgesine sahiptir ve PIP3'e yüksek afinite ile bağlanmaktadır. İnsülinin etkisiyle hücre içi PIP3 konsantrasyonu artmakta ve AKT/PKB sitozolden membrana çekilerek PDK1 ile aktive olmaktadır.

AKT/PKB' yi serin rezidüsünden fosforilleyen bir protein kinaz vapamisinin bağlandığı memeli hedef (mTOR) regülatör proteine benzetilmektedir. İnsülinin aktive ettiği PIP3 bağımlı mTOR' un mekanizması henüz bilinmemektedir. Ancak mTOR, eIF4 ve p70S6K ile protein sentezini aktive etmektedir.

AKT/PKB sadece glikojen sentezinin stimülasyonu ile değil birçok hedef proteinin fosforilasyonu ve regülasyonu ile de insülinin pekçok etkisine aracılık etmektedir. İnsülin bu yol ile glikojen sentazı defosforilleyerek aktifleştirir ve glikojen sentezlenir.

AKT/PKB' nin aktivasyonu intrasellüler havuzdan plazma membranına GLUT4' ün translokasyonu ile sonuçlanır. Hücre içine glukoz alımı olur. Bu olayı insülin uyarır. IRS ile bağlanan GRB2 proteini, Ras aktivasyonu ve MAP kinaz yolu ile hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonu üzerine etkili olur.

İnsülin reseptörünün diğer bir substratı olan SHC proteini tirozin rezidüsünden fosforile olduğunda GRB2 ile bağlanır ve IRS' den bağımsız olarak Ras/MAPK yolunu aktive eder.

PI3K sinyal yolağının kullanıldığı insülin sinyal iletim mekanizması, iskelet kasında GLUT4 translokasyonuna ve glukoz alımına, vasküler endotelde nitrik oksid üretimine ve vazodilatasyona yol açar. Sağlıklı kosullarda metabolik ve vasküler

dokuların fizyolojik faaliyetlerine sinerjistik etkide bulunan PI3K bağımlı insülin sinyal yolağı metabolik ve vasküler hastalıklar durumunda insülin direncine ve endotel disfonksiyonuna katkıda bulunur⁽⁴¹⁾.

İnsülin sinyalinin sonlanması çeşitli mekanizmalar rol oynamaktadır. İlk olarak insülin reseptörden ayrılır. Ligandın ayrılması sonrasında insülin reseptörünün ve onun substratlarının fosforilasyonu protein tirozin fosfataz (PTPaz) etkisiyle hızla tersine döner. PTPaz' ın insülin reseptörünün defosforilasyonunu katalizleme yeteneğindeki azalmalar insülin direnci durumlarında olmaktadır.

2.1.4.3. Glukoz Homeostazi

Normal glukoz dengesi, insüline karşı olan doku duyarlılığı ile insülin sekresyonu arasındaki dengeye bağlıdır. Beslenme ve açlığa rağmen plazma glukoz seviyesi normal sağlıklı bireylerde 4-5.6 mM (70-100 mg/dL) arasındadır. Glukoz konsantrasyonundaki bu sıkı kontrol plazmadan glukoz alımı, karaciğerde glukoz üretimi ve barsaklardan glukoz emilimi arasındaki dengenin sağlanmasıyla mümkündür. Kas, yağ ve karaciğer gibi dokularda glukoz tutulumu ve depolanması insülin tarafından düzenlenmektedir. Beyin, böbrek ve eritrosit gibi dokularda ise insülinin glukoz metabolizması üzerine belirgin bir rolü yoktur. İnsülin bu etkilerinin yanında hem bazal hem de glukagonun stimüle ettiği hepatik glukoz üretimini inhibe ederek açlıkta kan glukozunun regülasyonunu sağlar. İnsülin aynı zamanda lipogenezi, protein ve glikojen sentezini stimüle ederek lipolizi, glikojenolizi ve protein yıkımını inhibe eder. Ayrıca hücre büyümesi ve farklılaşmasını uyaran başlıca anabolik hormondur. Tip 1 DM' de pankreas beta hücresinin otoimmün harabiyeti kontrolsüz hepatik glukoz çıkışına, lipolize ve artmış ketogenezise neden olur. Tip 2 DM' de ise kas, yağ dokusu ve karaciğerde insülin direnci beta hücresinin rölatif yetersizliği ile beraber artmış glukoz konsantrasyonu ve lipid ve protein metabolizmasında değişikliklere yol açmaktadır. Tip 2 DM' de insülin direnci genellikle insülinin stimüle ettiği glukoz transportu, glikojen sentezi ve glukoz oksidasyonundaki defektlerle birlikte tanımlanır. Kan glukozunun kontrolü karaciğerin ürettiği glukoz ile kas ve yağ gibi insülin bağımlı dokulardaki ve beyin gibi insülin bağımlı olmayan dokulardaki glukoz kullanımı arasındaki dengeye bağlıdır. Memelilerde insülin bağımlı glukoz kullanımının %75'i iskelet kasındadır^(42,43). Adipoz doku ise insülinin stimüle ettiği glukoz kullanımının %5-15' lik

kısmını oluşturmaktadır. Buna rağmen yağ dokusunda glukoz taşıyıcılarının bozulmasının da glukoz toleransı bozukluğuna yol açtığı bilinmektedir. Adipoz doku ayrıca serbest yağ asitleri, TNF- α , leptin, Acrp30/adiponektin ve diğer adipokinlerin yağ dokusundan salınımıyla insülin etkisine ve insülin direncine katkıda bulunur⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾. Karaciğer insülinle uyarılan glukoz tutulumunda önemli değildir. Ancak özellikle açlıkta glukoz dengesinin sağlanmasında önemli rol oynar⁽⁴⁷⁾. İnsülin seviyesi düşük iken karaciğer glukoneogenez ve glikojenolizle dolaşıma glukoz salar ve dokulara ihtiyaç duyduğu glukozu temin eder. Postprandiyal dönemde insülin seviyesi yüksek olduğunda karaciğer glukozu glikojene dönüştürülür.

Glukagon kontrinsülin bir hormondur. Glikojenoliz ile oluşan glukoz tekrar dolaşıma verilerek kan glukoz seviyesi artırılır. Bu mekanizma kas hücrelerinde mevcut değildir. Kas hücrelerinde depolanan glikojen glukozla dönüştürüldükten sonra sadece kas hücreleri tarafından acil ihtiyacı karşılamak için kullanılır. İnsülin hem hücre büyümesini ve hücre bölünmesini hem de protein sentezini ve yağ depolanmasını arttıran anabolik etkilere sahiptir. İnsülin bu etkisini iki yönlü metabolik yolların katabolizmadan anabolizmaya doğru dönüşü için gerekli sinyali sağlayarak gösterir.

2.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus

2.2.1. Etiyoloji

İnsülinin kısmen veya tamamen eksik ve/veya etkisiz olması ve glukozun vücutta yetersiz kullanımına bağlı olarak hipergliseminin olduğu bir metabolik bozukluktur. Hedef dokularda insülin eksikliği veya etkisindeki anormallikler karbohidrat, lipid ve protein metabolizmasında bozukluklara yol açmaktadır⁽²⁷⁾. İnsülinin etkisindeki anormallikler, dokuların insülin varlığında insüline cevap olarak glukozu kullanımında bozukluğa neden olması insülin direncidir. İnsülin direnci Tip 2 DM gelişiminde en sık rastlanan patolojik faktördür.

Genetik faktörler, tip 2 diyabet gelişiminde katkısı olduğu bilinen faktörlerdir. Ailesinde (anne ve baba) diyabet olan obez bireylerde tip 2 diyabet görülme olasılığı, ailesinde diyabet olmayan obez bireylere göre 10 kat fazladır⁽²⁷⁾.

Tip 2 DM' ye sebep olan çok sayıda faktörün olması diyabetogenezin araştırılmasını karmaşık hale getirmektedir. Tip 2 DM' de tek başına genetik kusur vardır. Genetik araştırmalarda tip 2 DM ile ilişkili birçok gen bulunmasına rağmen bugüne kadar yalnızca tip 2 DM' li hastaların % 5' inin genetik kusuru kesin olarak belirlenmiştir. Geri kalan büyük bir kısmının genetik kaynaklı olmasından şüphe edilmekle beraber sebep olan genler hala bilinmemektedir. Bilinen genler, insülin sekresyonu ve aktivitesi ile vücut ağırlığının düzenlenmesinde görev alan genlerdir⁽²⁷⁾.

2.2.1.1. İnsülin Sekresyon Genleri

Bu genler arasında beta hücrelerinden eksprese olan amilin, glukagon benzeri peptid-1 reseptörü, glukokinaz regülatör proteini ve adacık-1 proteini gibi genler yer almaktadır. MODY' nin 7p kromozomundaki glukokinaz geni ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Glukozu, pankreas β hücresine girdikten sonra fosforilleyen glukokinaz, bir glukoz algılayıcısı olarak kabul edilmektedir. Glukokinazdan insülin sekresyonuna kadar olan yolakta bozulmaya neden olan mutasyonlar insülin sekresyonunda rol alan proteinlerde mutasyonlar glukozla uyarılan insülin salgısının eşiğini yükseltir. Daha yüksek glukoz konsantrasyonunda daha az insülin salgılanmış olacağından göreceli insülin yetmezliği oluşmaktadır⁽²⁷⁾.

2.2.1.2. İnsülin Direnci Genleri

İnsülin reseptöründe çok sayıda mutasyon olduğu bilinmesine rağmen, nadir tespit edilen bu mutasyonlarda aşırı insülin direnci görülmektedir. GLUT-4 ve glikojen sentazı kodlayan genler ile birlikte diğer potansiyel aday genlerde çok az mutasyon tanımlanmıştır⁽²⁷⁾.

2.2.1.3. Vücut Ağırlığı Geni

Adipoz dokudan eksprese edilen bir genin (ob geni) protein ürünü olan leptinin vücut ağırlığı homeostazını ve enerji dengesini düzenleyen önemli bir sinyal faktörü olduğu belirlenmiştir. Ob geni ile insülin arasındaki etkileşim obezite ile Tip 2 DM arasındaki genetik ilişkiyi ortaya koyar⁽²⁷⁾.

Diyet ve egzersiz gibi çevresel faktörlerde tip 2 DM etiyolojisinde önemli rol oynarlar. Fizik aktivite düzeyi ile tip 2 DM prevalansı arasında ters bir ilişki vardır. Tip

2 DM riski, günlük 500 kcal-enerji harcanması ile %6 azalmaktadır. Egzersizin koruyucu etkisinin iskelet kası ve yağ dokusunda insüline duyarlılığın artması olduğu düşünülmektedir⁽⁴⁸⁾.

2.2.2. Tip 2 DM Patogenezi

Tip 2 DM heterojen bir hastalık olup, karaciğer, kas ve yağ dokusunda insülin direnci ve beta hücre fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir⁽²⁷⁾. Tip 2 DM gelişiminde 3 patolojik faz vardır. Birinci fazda insülin direnci vardır ama plazma glukozu henüz normaldir. Bu hiperinsülinemik dönemdir. İkinci fazda insülin direnci artmıştır ve insülin seviyesi yüksektir. Ancak postprandiyal hiperglisemi vardır. Üçüncü fazda ise insülin direnci aynı olmasına rağmen insülin seviyesi azalmaktadır ve açlık hiperglisemisi belirginleşmektedir. Tanı konulduğunda açlık hiperglisemisi ile birlikte insülin etkisinde ve sekresyonunda azalma mevcuttur^(48,49). Bu durumda insülinin etkisizliğinde insüline bağlı gerçekleşen anabolik yollar ters yönde ilerler. Eğer insülin duyarlılığının azalması ya da insülin direnci durumu veya insülin molekülünde herhangi bir bozukluk varsa, hücreler ihtiyaç duydukları glukozu hücre içerisine alamaz, karaciğer ve kasta glikojen depolanamaz. Bu durumun net sonucu olarak, kan şekeri yükselir, protein sentezi azalır ve lipoliz ve bunun sonucunda ketoasidoz, metabolik asidoz tablosu oluşur. İnsülinin kullanımında ortaya çıkan sorunlar nedeniyle glukoz hücre içine absorbe edilip enerji olarak kullanılamaz. Periferik dokularda insülinin etkisi yetersizdir. Kas ve yağ dokusunda glukoz alımı azalmıştır. Pankreastan kan glukoz düzeyine yanıt olarak yeteri kadar insülin salgılanamaz. Karaciğerde glukoz yapımı aşırı derecede artmıştır. Hepatik glukoz yapımı artışından insülin sekresyon defekti ve sabaha karşı daha aktif olan kontrinsülinler sistem hormonları (kortizol, büyüme hormonu ve adrenalin) sorumludur.

2.2.2.1. İnsülin direnci (IR)

Normal veya artmış insülin seviyelerine karşın biyolojik yanıtta azalma olarak tanımlanır. Bu durumda pankreatik beta hücreleri kas ve yağ dokusunda normal kan glukoz seviyelerini sürdürmek için insülin sekresyonunu artırır ve kompensatuvar hiperinsülinemi olur⁽²⁶⁾. Yani insülin direnci olan bireylerde, belirli bir biyolojik fonksiyonun yerine getirilebilmesi için ihtiyaç duyulan insülin miktarı artmıştır. İnsülin direnci obeslerde yaygın olarak görülen bir durumdur. Direncin derecesi bireyler

arasında da farklılık gösterir. İnsülin direnci, tip 2 diyabet hastalığının gelişiminde en çok dile getirilen faktördür⁽⁵⁰⁾.

İnsülin direnci toplumda sık rastlanan ve yaygın bir fenomendir. 1936'da Himswort, insüline duyarlı ve insüline duyarlı olmayan iki tip 2 DM hastanın bulunduğunu ileri sürerek insülin direnci kavramını ilk kez dile getirmiştir. 1988'de Reaven⁽⁵¹⁾ obezite, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve aterosklerotik kalp hastalıklarının bir arada bulunduğu bir metabolik bozukluktan bahsetmiş ve insülin direnci, hiperinsülinemi, obezite, glikoz tolerans bozukluğu, hipertrigliseridemi, azalmış HDL-kolesterol konsantrasyonu, hipertansiyon ve koroner hastalıktan oluşan insülin direnci sendromunu (Sendrom X) tarif etmiştir.

İnsülin direncinde, insülinin glukozu, kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak burada glikojen olarak depolanması ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlama etkilerine karşı direnç oluşarak hepatik glikoz çıkışı bozulur. Kas ve yağ dokusunda, insülin aracılığı ile olan glikoz alımı azalır. Bu durumda oluşan insülin direncini karşılayacak ve dolayısıyla normal biyolojik yanıtı sağlayacak kadar insülin salgısı artışı ile metabolik durum kompanse edilir. Böylelikle hipergliseminin önlenmesi için beta hücreleri, sürekli olarak insülin salgısını artırmaya yönelik bir çaba içerisine girer. Sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeylerinde de artış olur. İnsülin lipolizi baskılayarak yağ asidi sentezi için gerekli substratların oksidasyonunu engeller.

2.2.2.1.1. İnsülin Direnci ve Obesite

Obesite ve diyabet (sıklıkla tip 2 DM) yakın ilişkilidir. Sıklıkla tip 2 diyabetik hastaların çoğu obezdir. Bunun kalıtsal ve çevresel pek çok nedeni olabilir. Hem diyabetin hem de obezitenin genetik geçiş gösteren formları olmakla birlikte bu genetik yapının özellikleri tam olarak ortaya konulmamıştır. Obezlerde diyabet gelişmesinde kortizol, serbest yağ asidi (FFA), TNF- α , IL-6, rezistin, adiponektin, visfatin, apelin, ghrelin gibi pek çok faktör bulunmaktadır. Bütün bu faktörlerin diyabet gelişimindeki ortak etkisi insülin direncidir. Obezitenin değerlendirmesi vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplaması ile yapılmaktadır. VKİ hesaplaması şu şekildedir:

$$VKİ = \text{vücut ağırlığı (kg)} / (\text{boy uzunluğu (m)})^2$$

WHO, VKİ' ne göre obezite sınıflamasını şu şekilde yapmaktadır: <18.5 zayıf, 18.5-24.9 normal, 25.0-29.9 hafif obezite, 30.0-34.9 I. derece obezite, 35.0-39.9

II.derece obezite, >40.0 III.derece obezite⁽⁵²⁾. Yaş ilerledikçe VKİ'nde artış olabilir. 19-24 yaşları arasında istenen VKİ 19-24 arasında iken, yaş ilerledikçe VKİ'nin bir miktar artması normal kabul edilir ve 65 yaşın üzerinde 24-29 arasındaki VKİ'nin uygun olduğu söylenebilir. VKİ >35 kg/m² olan obezlerde VKİ >22 kg/m² olanlara göre tip 2 DM riski 30-40 kat artmıştır⁽⁵³⁾. İnsülin direnci ve insülin yetmezliği bu hastaların en önemli özelliğidir. Obezlerde plazma FFA düzeyi artmıştır. Bunun sonucunda hepatik glukoneogenez ve glukoz yapımı artar; insülin ekstraksiyonu azalır, kas dokusunun glukozu kullanımı azalır ve pankreasın β hücrelerinden insülin salgılanması azalır⁽⁵⁴⁾. Serbest yağ asitlerinin yüksekliği ve obezite süresinin insülin direnci ile pozitif ilişkisi vardır. Yağ dokusunda, trigliserid depoları arttıkça obezite gelişir ve sonuçta kas ve yağ dokusunun insüline cevabı ve insülinle oluşan glukoz transportu azalır. Yağ asitleri plazmada arttıkça karaciğer, kas ve yağ hücreleri insüline daha az cevap verir. Bu down-regülasyonda insülin reseptör sayısının azalması veya hücre membran yüzeylerinin genişlemesi sorumlu tutulmuştur. Ayrıca kas, karaciğer ve pankreas adacık hücrelerinde aşırı trigliserid depolanması bu hücrelerin fonksiyonlarını bozar ve bu duruma lipotoksiste denir⁽⁵⁵⁾. Bu olay obezitede tip 2 DM gelişiminden sorumlu tutulmuştur.

Obez bireylerde açlıkta FFA konsantrasyonu non-obezlere göre 5 kat fazladır. Artmış FFA metabolizması glukoz kullanımını ve kas glikojen sentezini %50 oranında azaltır⁽²⁴⁾. Yağ asitlerinin oksidasyonu kas ve karaciğerde glukozun metabolizmasını bloke ettiğinden bu etki açlık için önemli bir biyolojik adaptasyondur. Artan serbest yağ asidi (FFA) konsantrasyonu tip 2 diyabet gelişimi için önemli bir risk faktörüdür^(56,57). 1963 yılında Philip Randle ve arkadaşları⁽⁵⁸⁾ Randle Siklusu olarak bilinen glukoz ve yağ asidi kullanımı arasındaki zıt ilişkiyi açıklamışlardır. Artan FFA konsantrasyonu glukoneogenezi artırırken glukozun insülin etkisiyle hücre içine alınmasını azaltmaktadır. Bunun nedeni yağ asidi oksidasyonunun glikoliz enzimlerinin (fosfofuktokinaz) inhibisyonu ile kasta glukoz oksidasyonunu azaltmasıdır. Sonuçta kasta glukoz kullanımı azalır. Yağ asitleri, GLUT 4'ün bloke olmasıyla kas içine glukozun insülin bağımlı transportu ile interfere olur. Bu durum protein kinaz C izoformlarının aktivasyonu ile olur. Artmış FFA düzeyleri ayrıca hem hepatik FFA oksidasyonunu hem de hepatik glukoz üretimini artırır. FFA düzeylerindeki devamlı yükseklik de pankreas beta hücrelerinden insülin salınımını etkilemektedir⁽⁵⁹⁾. İnsülin

yağ dokusunda hormon sensitif lipazı inhibe eder. Tip 2 DM' de ve obesitede insülin direncine bağlı olarak hormon sensitif lipaz aktivitesi artmaktadır^(57,60,61). FFA artışı aynı zamanda hepatik insülin direncine en önemli katkıyı sağlar. Hepatik insülin direnci sonucu oluşan açlık hiperglisemisinin en önemli mekanizması hepatik glukoz yapımının artışıdır. Hepatik glukoz yapımı glikojenoliz ve glukoneogenez yoluyla olmaktadır. Hepatik glukoneogenezdeki artış glukoneojenik hormon ve prekürsörlerden dolayı olmaktadır. Diyabetiklerde hepatik glukoz çıkışı diyabetik olmayanlara göre 2-3 kat artmıştır^(62,63).

İskelet kası, tip 2 diyabette insülinle uyarılan glukoz alımının azalmasından en çok etkilenen dokudur^(51,63). İnsülin direncini açıklayacak pek çok sinyal sistemi defekti mevcuttur. Ancak bunların hiçbiri iskelet kasında insülin direnci ile ilişkili değişiklikler hakkında bilgi vermemektedir. İnsülin glikojen sentetazı aktive etmektedir. Yemek sonrası glukoz oksidasyonu bozulmuştur. İskelet kasında insülin direncine yanıtta insüline bağlı glukoz alımı ve glukoz fosforilasyonu azalmaktadır. Hekzokinaz ekspresyonunun uyarılmasında bozulmuştur. Bu durumun glukoz toksisitesine bağlı olduğu düşünülmektedir ancak defekt hala açık değildir. İnsülin reseptör bağlanması önemli bozukluk olmaması ve reseptör tirozin kinaz aktivitesinde azalmanın az olması, reseptördeki etkilenmenin postreseptör düzeyde olduğunu düşündürmektedir⁽⁶³⁾.

Ciddi IR durumlarında bile normal bir pankreas beta hücresi insülinin etkisindeki defektleri kapatacak kadar yeterli insülini sağlayabilir. İnsülin direnci insülinin pankreasın beta hücrelerinden salınımından, hedef hücrelerdeki etkisine kadarki aşamalardan herhangi birindeki bir bozukluğa bağlı oluşur⁽⁶⁴⁾. Ancak tip 2 DM gelişimi için hem insülin salınımında hem de insülin etkilerinde defekt olması şarttır. Ancak hangisinin daha primer olduğu tartışmalıdır⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾.

2.2.2.1.2. HOMA-IR (Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance)

İlk defa 1985 yılında Matthews ve arkadaşları⁽⁶⁸⁾ tarafından geliştirilmiş olan glukoz ve insülin arasındaki matematiksel eşitliğe dayalı bir hesaplama metodudur. Kolay sonuca ulaşılması nedeniyle son yıllarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu formüle göre direnç değeri (R) ve beta hücre kapasitesini (%B) belirlemek mümkündür. HOMA-IR metodu ile insülin direnci hesaplaması şu şekilde olmaktadır:

$$\text{İnsülin Direnci(HOMA-IR)} = (\text{açlık insülini}(\mu\text{IU/ml}) \times \text{açlık glukozu}(\text{mmol/L}) / 22.5)$$

HOMA-IR metoduyla insülin direnci değerlendirmesinde referans değer >2.5 dir⁽⁶⁹⁾.

Sonuçta insülin direnciyle sonuçlanabilecek pek çok faktör vardır. Bu faktörleri prereseptör düzeyinde, reseptör düzeyinde ve postreseptör düzeyinde değişikliklere bağlı gelişen insülin direnci olarak sınıflandırmak mümkündür.

1. İnsülin geninde, yapısal mutasyonlar sonucu defektif insülin molekülleri oluşur. Ayrıca proinsülin molekülünde, proteolitik parçalanma bölgesindeki yapısal anomaliye bağlı olarak proinsülin molekülü insüline dönüşemez. Bu nedenle endojen insüline karşı doku yanıtı azalarak direnç oluşur.

2. İnsülin reseptör tirozin kinaz kompleksini etkileyen reseptör sayısında azalma veya reseptörde geri dönüşümsüz bozulmalara neden olabilecek mutasyonlarda insülin direnci oluşturmaktadır. İnsülin reseptörlerine bağlandığında ortaya çıkan sinyallerin iletiminde reseptördeki tirozin kinazın önemli bir rolü vardır. Tip 2 diyabetiklerde, reseptör tirozin kinaz aktivitesinin reseptör sayı ve bağlanmasının azalmasından bağımsız olarak azaldığı gösterilmiştir. İlginç olarak hipergliseminin normoglisemik sınırlara çekilmesi ile tirozin kinaz aktivitesinin normale yaklaştığı gösterilmiştir. Kilo verme ve diğer tedavi yöntemleri ile insülin direncinde sağlanan düzelmenin tirozin kinaz aktivitesini normalleştirilmesi, tirozin kinaz aktivitesinin edinsel bir patolojiden kaynaklandığını, bu durumun da insülin direncinin bir nedeni değil de sonucu olabileceğini göstermektedir.

3. Son yıllarda insülin direncine etki eden faktörlerin büyük bir kısmının postreseptör düzeydeki defektlerden kaynaklandığı gösterilmiştir. Bunlar;

- İnsülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinin azalması^(62,70).
- İnsülin reseptör sinyal ileti sisteminde anomaliler⁽⁷¹⁾.
- Glikoz transportunda azalma⁽⁷²⁾.
- Glikoz fosforilasyonunda azalma⁽⁷³⁾.
- Glikojen sentetaz aktivitesinde bozulma⁽⁷⁴⁾.

İnsülin reseptörlerinde olduğu gibi insülin reseptörünün tirozin kinazlarına bağlanan intrasellüler IRS proteinleri insülin sinyal ileti yolunda önemli rol oynamaktadırlar. Bu durum IGF-1' in sinyal yolunda da benzerdir. Bu proteinlerdeki mutasyonlar tek başına insülin direncini açıklamak için yeterli olmasa da hem IRS fosforilasyonu hem de insülin ile uyarılmış PI3 kinaz aktivasyonlarının azalmasına bağlı

olarak insülin sinyal ileti yolundaki iletinin azalmasının insülin direncine katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir. Hem tip 2 DM’ de hem de obezlerde insülinin glikojen sentazı aktive etmesi bozulmuştur. Yapılan birçok çalışmada, ilerde diyabet gelişecek normal glukoz toleranslı bireylerde, insülin direncinden sorumlu en erken saptanabilen metabolik defektin bozulmuş glikojen sentezi olduğu gösterilmiştir.

Çeşitli nedenlerle insülinin etkisinde ve sekresyonundaki yetersizlik sonucu oluşan hiperglisemi pek çok organda ilerleyici hasara neden olabilen komplikasyonlara yol açmaktadır.

2.2.3. Tip 2 DM Bağlı Olarak Gelişen Komplikasyonlar

2.2.2. de bahsedilen tüm mekanizmalar sonuçta diyabete bağlı olarak gelişen komplikasyonlara neden olmaktadır. Diyabetin komplikasyonları 2 ana grupta sınıflandırılabilir:

2.2.3.1. Akut dönem komplikasyonları

- Diyabetik ketoasidoz
- Hiperosmolar hiperglisemik durum
- Laktik asidoz
- Hipoglisemi

2.2.3.2. Kronik dönem komplikasyonları

- Mikrovasküler komplikasyonlar
 - Retinopati
 - Nöropati
 - Nefropati
- Makrovasküler komplikasyonlar
 - Ateroskleroz

Ayrıca hafıza bozuklukları, demans, Alzheimer gibi kognitif bozukluklar, enfeksiyona eğilim, özellikle kolon, pankreas ve karaciğer kanserleri, osteoporoz gibi kas-iskelet sistemi hastalıkları, preeklampsi diyabete sekonder olarak gelişen hastalıklardan birkaçıdır.

2.2.3.1. Diyabetin Akut Dönem Komplikasyonları

2.2.3.1.1. Diyabetik Ketoasidoz (DKA)

Hiperglisemi, kan ve idrarda artmış keton cisimleri, asidoz ve dehidrasyonun olduğu tablodur. İnsülin yetersizliği veya eksikliğine bağlı olarak kontrregülatuar

hormonlar(glukagon, katekolaminler, kortizol ve büyüme hormonu) aktive olması sonucu fosfoenol piruvat karboksikinas, fruktoz 1,6-bifosfataz ve piruvat karboksilaz gibi glukoneogenetik enzimlerin ve alanin, laktat ve gliserol gibi glukoneojenetik prekürsörlerin artması glikojenoliz, lipoliz ve proteolizi artırır. Epinefrin, kortizol ve büyüme hormonu etkisiyle kasta glukoz kullanımı baskılanır. FFA artar ve bunlar karaciğerde keton cisimlerine (aseton, aseasetat, beta hidroksi bütirat) dönüşür. Ketonemi ve ketonüri oluşur. İnsülin yetersizliği ve etkisizliği neticesinde oluşan hiperglisemide osmotik diürez ve dehidrasyona yol açmaktadır. Kanda keton cisimlerinin artışı asidozun primer sebebidir ve diyabetik ketoasidoz tablosunu oluşturur⁽⁷⁵⁾.

2.2.3.1.2. Hiperosmolar Hiperglisemik Durum (HHD)

İleri derecede hiperglisemi, hiperosmolarite, dehidrasyon, bilinç bulanıklığı ile karakterize mortalitesi yüksek akut metabolik bir olaydır. Yaşlı diyabetiklerde dehidrasyona neden olabilen (diüretik kullanımı, diyare, kusma, su içmeme) durumlar sonucunda HHD gelişme riski yüksektir. Altta yatan temel neden insülin yetersizliği veya eksikliğidir. Kontregülatuar hormonal aktivite artmıştır. DKA’ dan farkı az da olsa insülin salınımı vardır. Mevcut insülin konsantrasyonu lipolizi engelleyebilir ancak glukoneogenezi inhibe etmeye yetecek kadar yüksek olmadığı için ketogenez olmaz ama glisemi(glukoz>1000 mg/dL) birkaç günde ağırlaşır, dehidrasyon ve koma tablosu oluşur. Ketoasidoz gelişmez. Hiperglisemi sonucu osmotik diürez ve sıvı kaybı, artmış glukoneogeneze bağlı elektrolit kaybı, dehidrasyon olur. Dehidrasyon sonucu mental durum hafif dezoryantasyondan komaya kadar değişebilir⁽⁷⁵⁾.

2.2.3.1.3. Laktik Asidoz

Hipoksik veya nonhipoksik koşullarda dokuların oksijenizasyonunun bozulması ve laktik asit konsantrasyonunun artması sonucu gelişen asidoz tablosudur. Metabolik asidozun sık görülen bir formudur. Normalde laktat kullanımı ve laktat üretimi denge halindedir. Dokulara erişen oksijen miktarında azalma olur ve mitokondriyal respirasyon gerçekleşemez. Oksidatif fosforilasyonun azalması ATP yi de azaltarak PFK-1’ in stimülasyonu ile glikolizi hızlandırır ve piruvat üretimini artırır. Aynı zamanda hücre içinde NADH fazla olduğundan piruvatın laktata dönüşümünde artış olur⁽⁷⁵⁾.

2.2.3.1.4. Hipoglisemi

Diyabet tedavisinde glisemik kontrolü sağlamanın önündeki en önemli komplikasyon hipoglisemidir. Özellikle insülin tedavisi alan hastalarda bu risk yüksektir. Whipple Triadı denilen düşük glisemi ile uyumlu semptomlar ve bu semptomların glisemi düşüklüğünü ortadan kaldıran tedavilerle düzelmesi ile tanısı konulur.

2.2.3.2. Diyabetin Kronik Dönem Komplikasyonları

Bunlar etkilenen damarın büyüklüğüne bağlı olarak mikrovasküler veya makrovasküler olabilir.

2.2.3.2.1. Mikrovasküler Hastalık

2.2.3.2.1.1. Diyabetik Retinopati

Diyabetin ciddi ve en sık rastlanan komplikasyonudur. Orta yaşlardaki körlüğün en önemli nedenidir. Günümüzde yalnızca vasküler bir hastalık değil aynı zamanda nöro-dejeneratif hastalık olarak değerlendirilmektedir. Hiperglisemi patolojiyi başlatan temel faktördür. Protein kinaz-C (PKC) aktivitesi, non-enzimatik glikozilasyon, aldoz redüktaz aktivitesinde artış, vazoaktif maddelerin (endotelin, prostonoidler, histamin, NO) ortamda artışı, serbest radikal üretimi, poliol yolu aktivasyonu ve büyüme faktörleri salınımı gibi faktörlerin etkileşimleri ile diyabetik vasküler değişiklikler (perisit kaybı, mikroanevrizma) oluşmaktadır⁽⁷⁵⁾.

2.2.3.2.1.2. Diyabetik Nefropati

Birçok ülkede son dönem böbrek yetmezliğine yol açan en önemli nedendir ve diyaliz uygulanan hastaların büyük bir bölümünü diyabetliler oluşturmaktadır. Hiperglisemi glukoz alımının insülininden bağımsız olduğu dokularda poliol yolunu aktiveştirerek fazla glukozun polirole dönüşümüne neden olur. Bu reaksiyon aldoz redüktaz tarafından katalizlenmektedir. Diaçil gliserolün (DAG)' ün glukozdan yeniden sentezlenmesi ve bu olaya sekonder gelişen PKC aktivasyonunun diyabetik komplikasyonların gelişiminde kilit rol oynayabileceği gösterilmiştir⁽⁷⁶⁾. PKC aktivasyonu ile fosfolipaz A₂ aktivite artışı ve bununla birlikte araşidonik asit, vazodilatör prostoglandinler ve vazokonstriktör tromboksan A₂ salınımını artırmaktadır. Son yapılan çalışmalar erken dönemde glomerülopati oluşumunda çeşitli büyüme faktörlerinin (VEGF, TGF- β , GH, IGF-1) önemli rolü olduğunu ortaya çıkarmıştır. Ayrıca yüksek glukoz düzeylerinde glomerüler bazal membran nonenzimatik olarak

glikozillenmektedir. Glikozilasyonu izleyen dönemde ileri glikasyon son ürünleri(advanced glycation end products, AGE) oluşur. Son yıllarda bu ürünlerin elimine edilmesinde ve doku hasarı oluşturmada AGE reseptörlerinin (RAGE) azalmasının önemli rolü olduğu gösterilmiştir⁽⁷⁷⁾. Bu durumun kollajen çapraz bağlanmasında değişikliklere neden olarak bazal membran kalınlaşmasından ve permeabilite artışından sorumlu olduğu ileri sürülmüştür. Matriks proteoglikanlarının glikozilasyonu negatif yüklerini azaltır ve bu nedenle plazmadan negatif yüklü protein sızmasını artırır⁽⁷⁵⁾. Diyabetik nefropati klinik olarak HT, ödem, proteinüri ve böbrek yetersizliği ile karakterizedir. Nefropati değerlendirmesi üriner albümin ekskresyonu (ÜAE) ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR) değerlendirmesi ile yapılmaktadır. Bu iki parametre yılda en az 1 kez değerlendirilmelidir⁽⁷⁵⁾.

2.2.3.2.1.3. Diyabetik Nöropati

Farklı bireylerde, farklı sinir liflerinin, farklı derecelerde etkilenmesi sonucunda gelişmektedir⁽⁷⁸⁾. Diyabetik nöropatide tipik lezyonların periferik sinir aksonlarında olduğu tesbit edilmiştir. Hipergliseminin derecesi ve süresi ile diyabetik nöropati gelişmesi arasındaki yakın ilişki ve diyabet kontrolü ile nöropati gelişiminin önlenmesi, glukoz ve insüline bağlı metabolik faktörlerin nöropati gelişiminde önemli rol oynadığını gösterir. Hipergliseminin şiddeti nöropati gelişimi için bir risk faktörüdür. Hiperglisemiye bağlı olarak glukoz poliol yolağında değerlendirilir. Aldoz redüktaz enzimi bu yolla glukozun poliole dönüşmesine neden olmaktadır. Ayrıca hiperglisemi fosfotidil inozitol sinyal iletimini etkilemektedir. Nonenzimatik glikozilasyonla üretilen AGE' ler myelin proteinde birikir. Bu birikim segmental demyelinizasyona neden olur. Makrofajlardaki RAGE' ler tarafından AGE'lerin tanınması myelinlerin fagositozuna yol açar. Ayrıca RAGE-ligand etkileşimi hücre içi oksidatif strese neden olur ve NF-κB' yi aktive eder⁽⁷⁵⁾.

2.2.3.2.2. Makrovasküler Hastalık

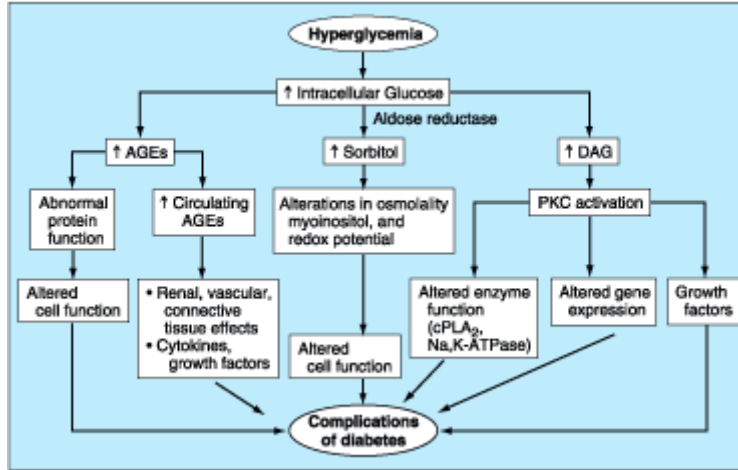
2.2.3.2.2.1. Ateroskleroz

Diyabetik olgularda kardiyovasküler hastalık görülme sıklığı ve ölüm riski artmıştır. Tip 2 diyabete eşlik eden obesite, hipertansiyon ve dislipidemi ateroskleroz riskini artıran major faktörlerdir ve bir arada olması ateroskleroz gelişimini hızlandırmaktadır. En erken bulgu endotel disfonksiyonudur. Diyabetiklerde NO sentezinde ve NO' in vazodilatasyon, vasküler düz kas hücre migrasyonu, trombosit

agregasyonu, monosit ve makrofaj adezyonu ve inflamasyonu inhibe edici özelliklerinde azalma olmaktadır. Diyabetik hastalardaki aterosklerozda, inflamasyon, insülin direnci, renin-anjiyotensin-aldesteron sistemi (RAAS), AGE' ler ve genetik faktörler rol oynar. İnsülin sinyal iletim yolunda PI3K yolunun aktivasyonu antiaterojenik etkilidir ve insülin direnci varlığında bu antiaterojenik mekanizma ortadan kalkar. Buna karşılık artan Erk MAP kinaz yolu aktivitesi, büyüme faktörlerinde aktivasyona ve vasküler düz kas hücresinde proliferasyona yol açarak proaterojenik etki göstermektedir. AGE ürünleri vasküler matriks hücreleri, makrofaj, lenfosit ve nöronlardaki RAGE' lere bağlanmaktadır. Bu bağlanma neticesinde sitokinler(IL-1, TNF- α), endotelin-1, çeşitli prokoagulan faktörler sentezlenir ve büyüme faktörleri aktive olur. Ayrıca bu bileşikler oksidatif stres artışına neden olarak ateroskleroz gelişimine katkıda bulunurlar⁽⁷⁵⁾.

2.2.4. Tip 2 DM Komplikasyon Mekanizmaları

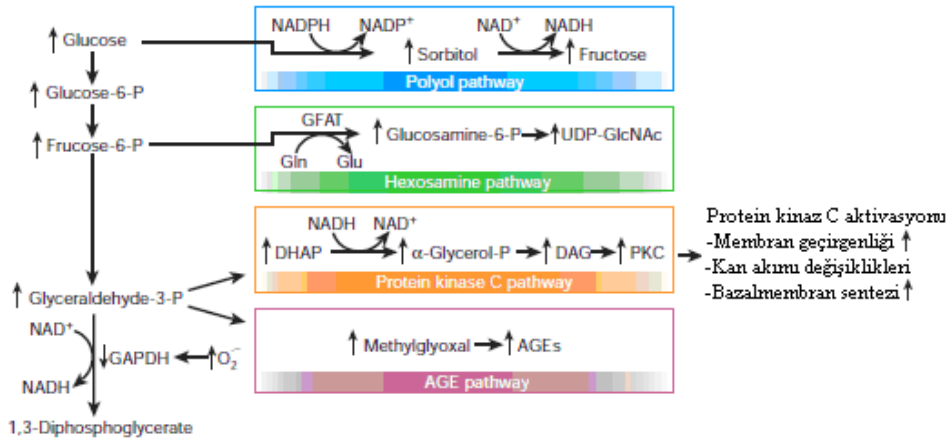
DM'de hiperglisemik durum diyabete spesifik mikrovasküler komplikasyonlar ve hiperglisemi uzadığında makrovasküler komplikasyonların gelişimi ile ilişkili olduğu çok uzun yıllardan beri bilinmektedir⁽⁷⁹⁾. Gabbay insülininden bağımsız olarak glukozun hücre içine girdiği dokulardan 'diyabetin yükünü çeken dokular' olarak bahsetmektedir⁽⁸⁰⁾. DM'nin uzun dönem komplikasyonlarının ortaya çıkmasında uzun süreli hiperglisemi ve insülin direnci ile ilişkili pek çok hipotez ileri sürülmektedir. AGE oluşumu, aldoz redüktaz aktivitesi, artmış oksidatif stres, psödohipoksi, gerçek hipoksi, çeşitli büyüme faktörleri, değişmiş lipoprotein metabolizması, artmış PKC aktivitesi, sitokin aktivitesi, karbonil stres gibi hipotezlerin her biri ortak bir mekanizmanın yansımaları olabileceği gibi çeşitli dokuların farklı mekanizmalara duyarlılık göstermesinden de kaynaklanmaktadır. İleri sürülen hipotezler temelde 2 biyokimyasal mekanizma ile açıklanmaktadır. Poliol yolu aktivasyonu ve AGE oluşumu. Şekil 2.3.' de hiperglisemi ve sonucunda gelişen komplikasyonların mekanizmalarını vermektedir.



Şekil 2.3.: Diyabet Komplikasyonlarının Mekanizmaları⁽⁸¹⁾.

2.2.4.1. Poliöl (Sorbitol) Yolu Aktivasyonu

Poliöl yolu, glukozun fosforillenmeksizin enzimatik olarak sorbitol üzerinden fruktoza dönüştüğü karbohidrat metabolizmasının bir yan yoludur. Bu dönüşüm iki mekanizma ile gerçekleşmektedir. Birinci reaksiyonu katalizleyen enzim aldoz redüktaz ve ikinci reaksiyonu katalizleyen enzim sorbitol dehidrogenaz. Sorbitol dehidrogenaz enzimi fruktozu enerji kaynağı olarak kullanan dokular (karaciğer, ovum, sperm, vesica seminalis hücreleri) için sorbitolu fruktoza okside eder. Vesica seminalisde bu reaksiyon enerji kaynağı olarak fruktozu kullanan sperm hücreleri lehinedir. Karaciğerde ise bu yol sorbitolün glikoliz veya glikoneojenez yollarına girebilen bir substrata çevrilmesini sağlar. Hiperglisemi durumunda glukoz girişi için insüline ihtiyaç duymayan dokularda (lens, retina, eritrosit, böbrek, karaciğer, plasenta, schwann hücreleri, vesica seminalis ve ovum) fazla miktarda glukoz hücre içine girer. Aldo redüktaz enzimi normal kan glukoz konsantrasyonlarında dokularda bulunan glukozu ilgi duymaz ve onu sorbitole redüklemeyi. Yani bu şartlarda sorbitol yolu kapalı durumdadır. Artmış glukoz konsantrasyonu ve yeterli NADPH varlığında glukoz sorbitole dönüştürülür. Bunu sağlayan enzim aldoz redüktazdır ve bu enzim glukoz girişi için insüline gerek olmayan pek çok dokuda bulunur⁽⁸²⁾.



Şekil 2.4.: Hipergliseminin İndüklediği Hiperglisemik Hasarın Mekanizmaları⁽⁸³⁾.

Aldoz redüktaz enzim aktivitesi için hücre içi NADPH tüketilmektedir. NADPH sadece aldoz redüktaz enziminin değil, aynı zamanda hücrenin antioksidan savunma mekanizması enzimleri için de kofaktördür. Hiperglisemi nedeniyle poliol yolunun aktive olması sonuçta NADPH tüketimine neden olur. NADPH'ın az olması da hücrenin antioksidan savunma sistemini zayıflatmaktadır⁽⁸⁴⁾. Sorbitol glukoz gibi kolaylıkla membranları geçemez ve hücre içinde kalır. Bir şeker alkolü olan sorbitol glukozun karbonil grubunun alkole indirgenmesiyle oluşmaktadır. Organik bir osmolit olan sorbitol su çekerek hücrenin şişmesine ve hasarlanmasına neden olur. Sorbitolün birikimi diğer osmolitlerin (taurin, myoinozitol) inhibisyonuna yol açar. Taurin antioksidandır ve sinir rejenerasyonunda rol oynar. Myoinozitol ise bir şeker alkolüdür. Fosfatidik asitle bağlanarak fosfatidil inozitolü oluşturur. Myoinozitol inhibe olduğunda fosfatidilinozitol metabolizmasının azalmasıyla PKC aktivitesi azalır. Na, K-ATPaz aktivitesi azalır, intraaksonal Na⁺ birikimi olur, sinir iletimi yavaşlar. Hiperglisemide poliol yolunun aktivasyonu ile glukozdan oluşan sorbitol fruktoza okside olurken NADH/NAD⁺ ve laktat/piruvat oranı artar. Böylece nonenzimatik glikasyon ve diaçilgliserol sentezi artmaktadır. Bu durum **psödohipoksi** olarak adlandırılır. Diaçilgliserolün artışı da PKC aktivasyonuna yol açarak diyabetteki vasküler patolojilere neden olmaktadır. Bu durum hipergliseminin diyabet komplikasyonlarına nasıl yol açtığı ile ilgili diğer bir mekanizmadır⁽⁸⁵⁾. PKC aktivasyonu endotel hücresi ve nöronlardaki fibronektin, tip 4 kollajen, kontraktıl proteinler ve ekstrasellüler matriks proteinlerinin gen transkripsiyonunu etkiler. Büyüme faktörleri diyabete bağlı

komplikasyonlarda önemli rol oynar. Vasküler endotelial growth faktör (VEGF) diyabetik retinopatide artar. Transforming growth faktör- β (TGF- β) diyabetik nefropatiyi artırır ve mezengiyal hücrelerle bazal membrandaki kollojen ve fibronektin üretimini stimüle eder. PDGF, EGF, IGF-I, GH, FGF ve hatta insulin diyabete bağlı komplikasyonlarda önemli rol oynar.

Na, K-ATPaz aktivitesi poliol yolundan ayrı olarak bozulmuş nitrik oksit (NO) sentezi, psödohipoksi ve prostosiklin eksikliğinden de etkilenir. Vazodilatör mediatörlerin kaybı endonöronal kan akımının azalmasına dolayısıyla endonöronal hipoksi ve iskemiye yol açmaktadır. Bu olayın sonucunda nöronal hücrelerde ve schwann hücrelerinde hasar oluşmaktadır^(86,87). NO, vazodilatasyon, makrofaj sitotoksitesisi ve nörotransmisyonu sağlar ve oksidatif strese çok hassastır. Nitrik oksit sentaz (NOS); L-arjininin sitrüline ve NO' e dönüşümünü NADPH harcayarak katalizler. NOS, endotel hücrelerinde, vasküler düz kas hücrelerinde ve sempatik ganglionlarda bulunur. Diyabette, reaktif oksijen ürünleri (ROS) ve serbest radikallerin oluşum hızı ile antioksidan savunma kapasitesi arasındaki denge bozulmuştur. Süperoksit, hidrojen peroksit(H_2O_2) ve hidroksil radikalleri($OH^\cdot$), oksijen molekülünün redüksiyonundan oluşan toksik ürünlerdir. Bu moleküller hücrel moleküllerin otooksidasyonuna ve lipid peroksidasyonuna neden olurlar. Son yıllarda yapılan çalışmalar pek çok hastalığın patogenezinde ortamda oluşan serbest oksijen ürünlerinin ve lipid peroksidasyonunun rol oynadığını göstermektedir⁽⁸⁸⁾. Ayrıca ROS peroksidasyonu protein ve DNA' yı da hasara uğratmaktadır. Antioksidan savunma sistemi (glutatyon redüktaz, met-hb redüktaz gibi) enzimlerinin ihtiyacı olan NADPH' lar, aldoz redüktaz enziminin aktivitesindeki artış yüzünden azalacaktır. Bu da hiperglisemiye bağlı oluşan oksidan stresin antioksidan savunma sistemiyle nötralize edilememesine ve oksidan stres artışına yol açmaktadır.

Diyabette antioksidan tedavi, bozulan oksidatif stresin, protein glikasyonunun ve glukoz metabolizmasının düzeltilmesinde önemli etkiler sağlamaktadır. Diyabet ve diyabet komplikasyonları ile reaktif oksijen ürünleri arasındaki ilişki, nonenzimatik glikasyon, enerji metabolizmasındaki değişikliklerden kaynaklanan metabolik stres, poliol yol aktivitesi, hipoksi ve iskemi-reperfüzyon sonucu oluşan doku hasarına bağlıdır⁽⁸⁹⁾.

2.2.4.2. Proteinlerin Glikasyonu

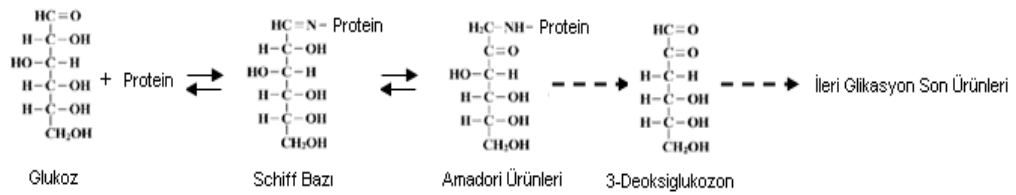
Proteinlerin hiperglisemi durumunda yüksek glukoz konsantrasyonuna bağlı olarak glukozla verdiği reaksiyonlardır. Protein glikasyonu 2 şekilde olur:

2.2.4.2.1. Enzimatik Glikozilasyon

Oligosakkarid zincirlerin enzim katalizli stereospesifik tepkime aracılığıyla proteinlere glikozidik bağla bağlandığı glikoprotein sentezi sırasında gerçekleşen bir posttranslasyonel modifikasyondur⁽²⁷⁾.

2.2.4.2.2. Non-enzimatik Glikozilasyon

Glukozun hücre içine alınmasının insülininden bağımsız olduğu dokularda artan glukoz, proteinlere enzimatik olmayan bir tepkime sonucu bağlanmaktadır⁽²⁷⁾. Non-enzimatik glikasyon prosesi Maillard Tepkimesi olarak bilinir. Erken reaksiyonlarda schiff bazı ve amadori ürünleri oluşur. Glikasyonun devam etmesi durumunda Maillard ürünleri(ileri glikasyon son ürünleri-AGE) oluşur⁽⁷⁹⁾.



Şekil 2.5.: Amadori Ürünleri ve İleri Glikasyon Son Ürünleri Oluşumu.

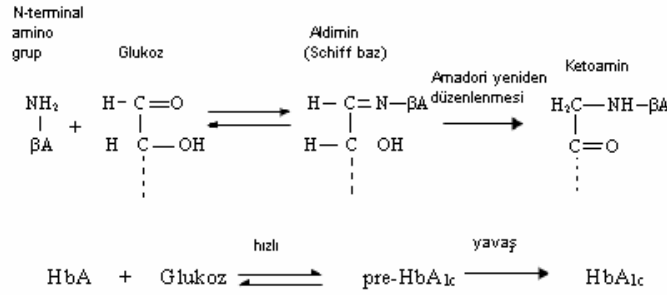
Maillard Tepkimesinde yarılanma ömrü uzun olan proteinler (haftalar, aylar) ile geri dönüşümsüz imidazol veya pirol yapısındaki AGE' leri, yarılanma ömrü daha kısa olan proteinlerle dayanıklı ve tersinir Amadori ürünlerini oluşturmaktadır^(27,90).

Non-enzimatik glike bileşikler ilk kez invivo koşullarda 1969 yılında HbA_{1c}' nin bulunmasıyla tesbit edilmiştir. Bu çalışmada araştırmacılar diyabetik hastalardaki minor hemoglobinin özellikle HbA_{1c} nin kromotografik mobilitesinin hızlı olduğunu ve HbA_{1c}' nin glisemik kontrolün yönetiminde kullanılacak rutin bir parametre olduğunu bulmuşlardır⁽⁷⁹⁾. HbA_{1c} seviyelerinin artması diyabet komplikasyonlarının oluşumu ile ilişkilidir⁽⁹¹⁾.

2.2.4.2.2.1. Glikozile Hemoglobinler (GHb)

Yetişkinlerde total hemoglobinin %97' sini oluşturan HbA (HbA₁) 2 α ve 2 β olmak üzere 4 polipeptit zincirinden oluşur. Karbohidrat birimleri HbA molekülünün beta zincirindeki alfa-amino gruplarına kovalent bir şekilde enzimatik olmayan tepkime ile bağlanmaktadır. Glike hemoglobinler HbA₁ ve glukoz eklenmiş diğer

hemoglobinleri içermektedir. Glike hemoglobinlerin büyük bir kısmını oluşturan HbA₁' in kromatografik analizi sonucu HbA_{1a1}, HbA_{1a2}, HbA_{1b} ve HbA_{1c} olarak isimlendirilen minor hemoglobinler elde edilir. Hemoglobinin beta zincirinin N-terminalindeki valinine glukoz bağlanması ile oluşan dayanıklı yapı IFCC tarafından **HbA_{1c}** olarak tanımlanmıştır.



Şekil 2.6.: Glikozillenmiş Hemoglobin Oluşumu Reaksiyonları.

HbA' nın beta zincirine nonenzimatik olarak fruktoz 1,6 bifosfat ve glukoz 6-fosfat eklenmesiyle sırası ile HbA_{1a1}, HbA_{1a2}, pirüvik asit eklenmesiyle de HbA_{1b} oluşmaktadır. Eritrositlerin 120 günlük yaşam süreleri boyunca hemoglobinlerin glikozilasyonu devam etmektedir. Normal koşullarda total hemoglobinin % 5-8' ini oluşturan glikozile hemoglobin(HbA_{1a+b+c}) miktarı kan glukoz miktarı ile orantılı olarak artmaktadır. Bu yüzden diyabetes mellitusun takibinde kullanılan önemli bir biyokimyasal parametredir⁽²⁷⁾.

HbA_{1c} glikehemoglobinlerin %80' ini oluşturmaktadır. Yapılan bir çalışmaya göre glike hemoglobinde %1' lik artışın kan glukoz konsantrasyonunu 35 mg/dL (2mmol/L) arttırdığı tesbit edilmiştir⁽⁹²⁾. Ayrıca glikehemoglobindeki %1' lik artış mikrovasküler komplikasyonları %37 artırmaktadır⁽⁹³⁾. HbA_{1c} düzeylerinin ölçülmesinde çok çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. İyon değiştirme kromatografisi, yüksek basınçlı likid kromatografisi (high pressure liquid chromatography-HPLC), izoelektrik fokuslama yöntemleri yük farklılığı tekniği ile affinite kromatografisi ve immunoassay yöntemleri ile yapısal farklılıkların saptanması veya fotometri ve spektrofotometri yöntemleri ile glikehemoglobin ayırımı yapılmaktadır. Hasta sonuçları ise total hemoglobin değerinin yüzdesi olarak belirtilir^(48,94). ADA, DM tedavisinde HbA_{1c} için hedef düzeyi <%7 ve referans aralığını %4-6 olarak önermektedir⁽⁹⁵⁾.

HbA_{1c} ölçümünün doğru yorumlanması için eritrosit ömrünün normal olması (120 gün) gereklidir. Eritrosit ömrünü kısaltan herhangi bir hastalık durumunda

glikehemoglobin düzeyleri önemli ölçüde azalır. Ayrıca yaşlı eritrositlerin fazla olduğu hematolojik hastalıklarda (demir eksikliği anemisi) da HbA_{1c} düzeyleri artmış bulunur. Hastada varyant hemoglobin (HbS, HbC, HbF) varlığında da glikehemoglobin miktarları değişkenlik gösterebilir.

HbA_{1c} gibi fruktozamin ölçümü de glisemik kontrol için kullanılabilecek faydalı bir indekstir. İlk olarak 1982’ de Johnson ve arkadaşları⁽⁹⁶⁾ glikozile proteinler için genel bir terim olarak fruktozamini kullanmışlardır. Fruktozamin terimi glikozile albümin veya glikozile protein için kullanılmaktaydı. HbA_{1c}, 6-10 haftalık ortalama kan glukoz konsantrasyonunu yansıtırken serum fruktozamini 2-3 haftalık bir glukoz konsantrasyonunu yansıtır. Böylece diyabetiklerde tedavinin etkilerini daha çabuk gösterebilmesi açısından önemlidir ancak klinik pratikte nasıl uygulanacağı henüz açık değildir. Fruktozamin ve HbA_{1c} testleri farklı yarı ömürleri olan molekülleri ölçtüklerinden birbirleriyle kombine edilmeleri daha çok bilgi vericidir⁽⁹⁷⁾.

2.2.4.2.2.2. İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGE) Oluşumu

Proteinler yüksek glukoz konsantrasyonları ile karşılaştıklarında, bir enzimin aracılığına gereksinim duymadan non-enzimatik olarak glukoz ile bağlanırlar ve AGE’ ler oluştururlar⁽⁹⁸⁾. Diyabette hiperglisemik durumun neden olduğu glikasyon diyabetik komplikasyonları primer olarak başlatıcı faktördür. Diyabetik komplikasyonlar ile kronik hiperglisemi arasındaki ilişkiyi açıklayan birçok mekanizma birbiri ile de örtüşmektedir. AGE oluşumunun yol açtığı oksidatif stres gliksidasyonla AGE oluşumunu hızlandırmaktadır. Oksidatif stresi artıran ve AGE oluşumunu hızlandıran bu faktörler intrasellüler sinyal transdüksiyonunda değişikliklere ve Na-K ATPaz ve Ca-ATPaz aktivitesinde azalmaya neden olmaktadır⁽⁹¹⁾.

AGE yaşlanmayla birikir ve bu ürünlerin oluşumu oksidatif strese neden olurken oksidatif stres de AGE oluşumunu artırır⁽⁹⁹⁾. Stabiliteleri nedeniyle yaşam boyu birikirler, vasküler tonusu bozarlar, endotel disfonksiyonu, vasküler hasara yanıt, aterosklerotik plak oluşumu gibi yaşa bağlı gelişen vasküler değişikliklere katkıda bulunurlar. AGE’ ler ayrıca kollajen çapraz bağlanmasını bozar ve reseptörleri (RAGE) aracılığıyla hücrel nitrik oksid sinyalizasyon sistemini etkilerler⁽¹⁰⁰⁾.

Makromoleküllerin nonoksidatif glikooksidasyonu sonucu oluşan AGE’ ler endotelin-1 aracılığıyla vazokonstriksiyonu artırarak endotel hasarına yol açtığı gibi kompleks biyokimyasal mekanizmalarla serbest radikal üretebilme kapasitesine de

sahiptirler. Dokularda birikerek hasara neden olurlar. AGE, inflamasyon bölgesinde, renal yetmezlikte, hiperglisemide ve pek çok sistemik ve lokal oksidan stres durumlarında artar⁽¹⁰¹⁾. Hayvan deneylerinde AGE yapımının inhibisyonunun mikro ve makrovasküler hastalığın hücresel mekanizmalarını bloke ettiği ve komplikasyon oluşma sürecini yavaşlattığı görülmüştür. AGE'lerin oluşturduğu kalıcı değişiklikler, normogliseminin sağlanmasına rağmen daha önceki hiperglisemiye maruz kalmaya bağlı oluşan doku hasarının geri döndürülememesini izah eder (hiperglisemik hafıza)⁽¹⁰²⁾. Vasküler yatakta AGE birikimi pek çok hastalığın patofizyolojisinde rol oynamaktadır.

Tablo 2.4.: AGE reseptör (RAGE) ligandları ve Patofizyolojik Roller⁽¹⁰³⁾.

AGE reseptör (RAGE) ligandları	Patofizyolojik rolü
AGE	DM, Renal yetmezlik, amiloidoz, inflamasyon, oksidatif stres, yaşlanma
Amiloid β peptit, β - fibril	Alzheimer, amiloidoz
S100 (kalgranülin)	Tümör, inflamasyon
Amfoterin	Tümör, inflamasyon

AGE'lerin toksik etkileri arasında; proteinlerin yapılarını ve fonksiyonlarını değiştirebilmeleri, kendi reseptörleri ile oksidatif stresi indükleyebilmeleri ve sonuçta nükleer transkripsiyon faktör kappa beta ($\text{NF}\kappa\beta$) gibi redoks duyarlı transkripsiyon faktörlerini aktive etmeleri ve tüm bunların sonucunda ilgili genlerin ekspresyonlarının (prokoagülan doku faktörü endotelin-1, adhezyon molekülü, VCAM-1 gibi) artışı bulunmaktadır^(104,105).

AGE ve ortamdaki serbest radikaller, protein kinaz-C (PKC)'yi aktive ederler. Aktive olan PKC, vasküler kan akımını, damar permeabilitesini, hücre dışı matriks bileşenlerini ve hücre büyümesini etkileyerek vasküler komplikasyonların patogenezinde rol oynar⁽¹⁰⁶⁾.

AGE'ler hiperglisemi ile korele bir şekilde giderek artar ve damar endoteli ekstrasellüler matriksi, glomerül bazal membranında birikirler. Bu birikim matriks elemanlarının yapımında artışa ve bazal membran kalınlaşmasına neden olur. AGE'ler monosit ve makrofajlardan, sitokin salınımını ve damar düz kas hücrelerinin

proliferasyonunu uyarır. Sonrasında koagülasyon faktörleri aktive olur, endotelin-1 salınır, vazokonstriksiyon olur. Sonuçta da endotel hasarı meydana gelir^(107,108). Hücre içi AGE oluşumu ile lipid peroksidasyonu arasında sıkı bir ilişki vardır. Hücrede lipid peroksidasyonu önlenirse AGE oluşumu da önlenir⁽¹⁰⁹⁾.

AGE' ler dokuda kendi reseptörlerine bağlanırlar. İleri glikasyon son ürünleri reseptörleri (Receptor for advanced glycation endproducts-RAGE) diyabetin mikro ve makrovasküler komplikasyonlarında rolü olan AGE reseptörleridir. Daha öncede bahsettiğimiz gibi AGE invivo glikasyon ve oksidasyon ile oluşan heterojen bir kompleks moleküldür. Maillard reaksiyonu ile amadori ürünleri oluşumu sırasında reaktif karbonil birikimi olur. Bu bileşikler, α -dikarboniller veya oksoaldehitler(3-deoksiglukozon, metilglioksal, glioksal) olarak bilinir. α -dikarbonil grupları proteinlerin amino, sülfidril ve guanidin fonksiyonel grupları ile etkileşime girebilme özelliğine sahiptir. Bu durum hedef proteinlerin browningi (Maillard reaksiyonu sonucu oluşan glike proteinlerdeki şekerin oksidasyon sonucu karamelize olmasıdır), çapraz bağlar oluşturması ve denatürasyonuna neden olur^(110,111). Ayrıca α -dikarboniller proteinlerin lizin ve arginin grupları ile de reaksiyon verebilirler. Bu da stabil AGE bileşikleri(karboksimetillizin-CML) oluşumuna neden olmaktadır. AGE' ler 3 büyük gruptan oluşur: floresan cros-link özelliktekiler(pentosidin), non-floresan cros-link özellik gösterenler(arginin-lizin, imidazol) ve non-floresan non-croslink özellik gösterenler(pyralin ve CML). Bu 3 çeşit AGE doku, serum ve idrar örneklerinde izole edilmiştir⁽¹¹²⁾. AGE' ler çok çeşitli dokularda bulunurlar. Örneğin, CML ve pentozidinin deride ve lenste biriktiği ve diyabet hızını artırdığı bulunmuştur^(113,114). Ayrıca pentozidinle ilgili çalışmalarda diyabetiklerin derisinde seviyelerinin arttığı bulunmuştur.

Aminoguanidin(selektif AGE inhibitörü) verilen ratlarda AGE formasyonunun inhibe olduğu ve mikro ve makrovasküler hastalığın hücrel mekanizmalarının bloke edildiği görülmüştür⁽¹¹⁵⁾.

AGE' lerin RAGE ile etkileşimi proinflamatuvar ve protrombotik yolları aktive eder. AGE birikimi uzun ömürlü damar duvarı proteinlerinde devam eder. Diyabetlilerde yaygın olarak bu birikim damarın intima, media ve adventisiasında olur^(116,117). AGE formasyonu diyabetiklerdeki aterosklerotik lezyonlarda daha fazla olarak görüldüğünden dolayı lipid birikiminin olduğu vasküler lezyonlarda oksidan

durum artar. Ateroskleroz etkisiyle nekrozlu ve hasarlanmış hücrelerden salınan amfoterin gibi proteinlerin ligandlarına bağlanması inflamatuvar yanıtı tetikler⁽¹¹⁸⁻¹²⁰⁾. Amfoterin salınımı endotel hücrelerinde çok çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin(IL-8, MCP-1), adhezyon moleküllerinin (ICAM-1), VCAM-1' in salınımını uyarır. Bu adhezyon molekülleri endotele monosit-makrofaj infiltrasyonunu artırır. Bu durum aterosklerotik lezyonlarda amfoterin salınımının dramatik artışını göstermektedir⁽¹²¹⁾.

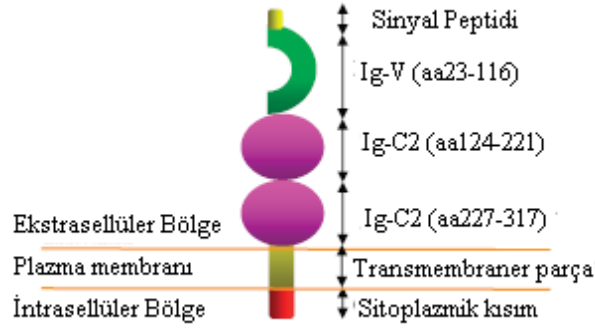
2.2.4.2.2.1. RAGE

İmmunoglobulin ailesinden multiligand bağlama özelliği olan bir hücre yüzey proteinidir. İlk kez 1992' de Schmidt ve Stern⁽¹²²⁾ tarafından izole edilmiştir. 319 amino asitlik bir ekstrasellüler parça, hidrofobik bir transmembran kısmı ve 43 aminoasitlik sitoplazmik bir parçadan oluşur. Molekülün aminoterminal kısmı ligandın bağlanması, karboksiterminal kısmı ise sinyal etkisinin oluşmasında rol oynamaktadır. Ekstrasellüler kısım 3 bölgeye ayrılmıştır: 1 adet V-tipi immunoglobulin benzeri bölge ve 2 adet C-tipi immunoglobulin benzeri bölgeden oluşmaktadır.

RAGE ekspresyonu gelişim boyunca nöronlar, endotel hücreleri, perisitler, düz kas hücreleri, mononükleer fagositik hücreler, kardiyak myositler, hepatositler, renal glomerüler hücreler ve retina hücrelerinde azalmaktadır^(123,124). İlk kez sığır akciğer epitelinde bulunan RAGE, erişkinlerde akciğer alveoler epitelyum hücrelerinden yüksek oranda ekprese edilmektedir⁽¹²²⁾.

Diyabete bağlı pek çok hastalık ve patolojik durumla; komplikasyonlar, vasküler ve inflamatuvar hastalıklarla ilişkilidir. Reseptör AGE ligandları dışında S100 (calgranulin), HMGB1 (amfoterin) ve amiloid beta-peptidler gibi proinflamatuvar ligandları da non-enzimatik glikozilasyonla bağlamaktadır^(125,126).

AGE' ler vücutta sürekli olarak yapılırlar ve zamanla birikirler. Vücuttaki etkileri, ekstrasellüler matriks proteinlerine bağlanıp hücre yapısını değiştirmeleri ve hücre yüzeyindeki reseptörleriyle etkileşerek sinyal yoluna etkileriyle hücre fonksiyonunu değiştirmeleridir. Hücre yüzeyinde bulunan RAGE' e çeşitli proinflamatuvar ligandların bağlanması intrasellüler sinyal yolunu uyarır. Bu yolun hedefi proinflamatuvar genlerin transkripsiyonunu uyaran ve RAGE ekspresyonunu pozitif feed-back etkiyle arttıran nükleer transkripsiyon faktör- κ B (NF- κ B)dir⁽¹²⁷⁾.



Şekil 2.7.: RAGE Molekülünün Yapısı⁽¹²⁸⁾.

RAGE' in ekstrasellüler parçası 30 amino asitlik bir Ig-V bölgesi içerir. Ig-V bölgesine bağlı olan Ig-C bölgesi sistein rezidülerinin yaptığı internal disülfür köprüleri ile sıkı bir şekilde bağlıdır. Ig-V bölgesi 2 adet N-glikozilasyon bölgesi taşımaktadır Ig-V ve Ig-C yapısal ünite ile sıkı bir şekilde bağlı ancak bağımsız parçalardır⁽¹²⁹⁾. Buna karşılık Ig-C2 bölgesi VC parçasına gevşek olarak bağlanır⁽¹²⁹⁾. Bu ekstrasellüler parçaların dışında RAGE' in membranı bir kez kateden kısa bir hidrofobik parçası vardır. Bu hidrofobik kısmın devamındaki kısa sitozolik parça RAGE sinyal transdüksiyonunu sağlamaktadır^(125,130). Ig-V bölgesinin delesyonu sonucu oluşan varyant proteinler ligandlara bağlanmayı anlamlı olarak bozmaktadır⁽¹³¹⁾.

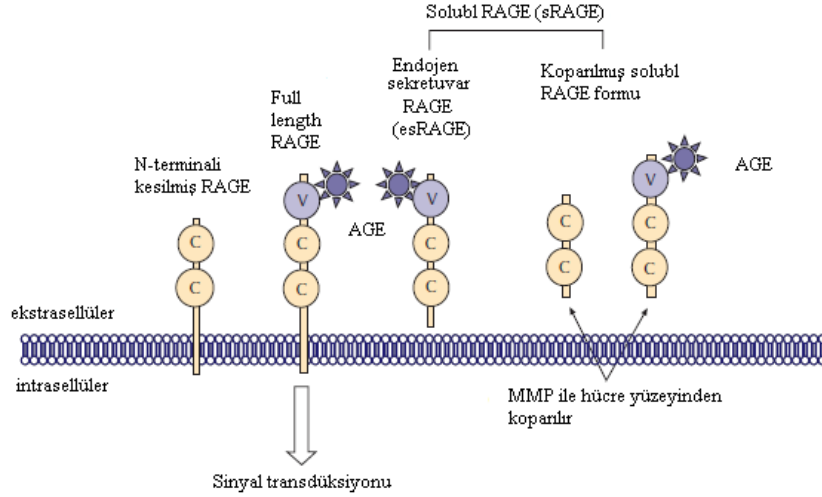
Ligandların dışında, sitokinler ve proinflamatuvar moleküller de RAGE ekspresyonunu arttırabilir. TNF- α , neointimal RAGE ekspresyonunu arttırmaktadır⁽¹³²⁾.

RAGE' e bağlanan çok çeşitli proinflamatuvar ligandların diyabetteki patofizyolojik rolü oldukça fazladır. RAGE ligand etkileşimi oksidatif stresin artışına neden olur, inflamasyonu uzatır, bu durum RAGE bağımlı proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin ekspresyonu ile sonuçlanır. Damarlarda RAGE-ligand etkileşimi sonucu ilk patolojik bulgu intrasellüler reaktif oksijen ürünlerinin artışıdır^(134,135). Daha sonra NAD(P)H-oksidadaz aktivasyonu olur⁽¹³⁶⁾.

RAGE normalde pek çok dokuda düşük seviyelerde eksprese edilirken diyabetiklerde, sağlıklı kişilere göre ekspresyonu oldukça artmıştır⁽¹²⁴⁾. Ayrıca RAGE ekspresyonu, diyabetik vasküler hastalıkların dışında inflamatuvar hastalıklarda da artmaktadır⁽¹³⁷⁾.

Bir RAGE molekülünün kesilmesiyle çok sayıda izoformu elde edilir. İlk olarak N-terminal bölgesi olmayan RAGE molekülü, ikinci olarak da C-terminal bölgesi ve transmembran bölgesi olmayan RAGE molekülü tanımlanmıştır (Şekil 2.8.).

Ekstrasellüler bölgeye sekrete edilen bu ikinci form dolaşımda bulunur ve solubl RAGE (sRAGE) olarak adlandırılır. AGE'leri bağlar ve etkilerini nötralize ederler.



Şekil 2.8.: RAGE Molekülünün İzofomları⁽¹³⁸⁾.

sRAGE düzeyleri çeşitli patolojik durumlarda anlamlı değişiklikler göstermektedir. Ancak RAGE'le ilgili olarak pek çok çalışma yapılmış olmasına rağmen bazı patolojik durumlarda artmasının bazı patolojik durumlardaysa azalmasının patofizyolojik mekanizması hala açık değildir. sRAGE, AGE'lerin toksik etkilerinin nötralize edilmesinde ve inflamasyona yanıtta önemlidir. Azalmış sRAGE, artmış koroner hastalık riski ile ve Alzheimer hastalığı ile ilişkili olduğunu ileri süren çalışmalar vardır^(139,140). Ayrıca esansiyel hipertansiyonda kan basıncı ile sRAGE' in zıt ilişkili olduğu görülmüştür. sRAGE' in son dönem böbrek yetmezliği ve akut akciğer hasarında arttığı tesbit edilmiştir⁽¹⁴¹⁾.

sRAGE, esRAGE ve subtrakte edilmiş sRAGE' in dahil olduğu, AGE'lerle etkileşime giren total solubl RAGE moleküllerinin genel adıdır. Subtrakte edilmiş sRAGE düzeyi total sRAGE' den esRAGE düzeylerinin çıkarılması ile elde edilmektedir. Subtrakte edilmiş sRAGE ise matriks metalloproteinazlarla proteolitik ayrılma sonucu oluşmaktadır.

ELISA yöntemi ile plazma esRAGE ölçümü geliştirilmiş ve esRAGE' in patofizyolojik rolü anlaşılmaya çalışılmıştır. esRAGE, RAGE molekülünün yeni tanımlanmış olan bir varyantıdır. RAGE'in endojen sekrete edilen formudur ve alternatif splicing ile oluşmaktadır. esRAGE' in RAGE molekülünden farkı karboksil ucundan kesilmiştir ve bir V-kalıntısı kalmıştır. Transmembran parçası yoktur ve bu

nedenle ekstrasellüler alana sekrete edilir. V-parçasıyla da ligandları bağlamaktadır. RAGE, ligandları için bir tuzak reseptör gibi davranarak AGE-RAGE etkileşimi ile oluşan sinyali nötralize etmektedir⁽¹⁴²⁾. Nöronlar, vasküler endotelial hücreler, pnömositler, mezotelyal hücreler, pankreas beta hücreleri, makrofaj ve monositler gibi çok çeşitli hücrelerde sitoplazmik lokalizasyon göstermektedir. esRAGE tip1 ve tip 2 DM gibi metabolik hastalıklarda, metabolik sendromda ve hipertansiyonda azalır. Ayrıca esRAGE karotid ve femoral ateroskleroz ile ilişkilidir. Kardiyovasküler ölüm insidansı esRAGE konsantrasyonları düşük olanlarda anlamlı olarak artmıştır. Tüm bu bulgular esRAGE' in koruyucu bir faktör olduğunu ve AGE' leri kolaylıkla bağlayarak hücre yüzeyindeki RAGE aktivasyonunu önleyen bir antagonist olarak davrandığını göstermektedir. Böylelikle esRAGE' in metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklar için bir biyomarker olduğu ifade edilmektedir⁽¹⁴³⁾.

2.2.5. Tip 2 DM Komplikasyonlarında Rol Oynayan Moleküller

Adipositler ve adipoz doku çok çeşitli hormonların ve sitokinlerin üretildiği dokulardır. Bu dokulardan üretilen proteinler (adiponektin, leptin, TNF- α , IL-6, PAI-1, resistin, anjiotensinojen) insülin direncinde rolü olan moleküllerdir^(144,145).

2.2.5.1. Leptin

Yunanca *leptos* (ince) kelimesinden türemiştir. 16 kDa ağırlığında ve primer olarak adipoz dokudan üretilen bir proteindir⁽⁶⁾. Çok az miktarda intestinal epitelyum hücrelerinde ve plasentada üretilir. 167 aminoasidden oluşmaktadır. İştah ve enerji ihtiyacını regüle ederek vücut ağırlığını düzenler⁽¹⁴⁶⁾. 1994 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından obezitenin tipik fenotipinden sorumlu obez gen klonu (ob/ob) bulunduğu bildirilmiştir⁽⁶⁾. Leptin laboratuvar farelerinde OB (obez) gen ürünü olarak tanımlanmıştır. İki hatalı kopyalı (ob/ob genotipi) farelerde, leptinin yeterince üretilmemesi nedeniyle yağ depolanması fazladır. Bu genotipe sahip fare sabit açlık durumundaki hayvanların gösterdiği davranışı ve fizyolojiyi gösterir. Fareler öğünlerinin kısıtlanması sonucu normal farelerden 3 kat daha fazla kilo alarak çok şişman hale gelirler. Bu fareler aynı zamanda insüline karşı dirençlidirler. Leptin ob/ob farelere enjekte edildiği zaman fareler kilo kaybeder. DB (diyabetik) olarak tasarlanan ikinci bir fare geninde iştahın düzenlenmesinde rolü olduğu bulunmuştur. DB geni leptin reseptörünü kodlar. db/db tipi farelerde ise hücre yüzeyinde bulunan leptin reseptörlerinin birindeki defekten dolayı leptinin etkisine karşı bir direnç geliştiği ve bu

nedenle leptin seviyesinin bu farelerde yüksek olduğu, bundan dolayı kilo kaybının görülmediği anlaşılmıştır. db/db genotipli 2 hatalı kopya taşıyan fareler hem obez hem de diyabetiktir. Bu şekilde leptin reseptörü hatalı olduğunda leptinin iletim işlevi kaybolur^(147,148).

Leptinin glukoz ve lipid metabolizması, reproduktif sisteme etkili nöroendokrin hormon etkisi⁽¹⁴⁹⁾ immün sistem, hemapoetik sistem, otonom sinir sistemi, hipotalamopitüiteradrenal ve tiroid aksına etkileri ve beyin ve kemik gelişimine etkileri olduğu bulunmuştur⁽¹⁵⁰⁾.

Leptin reseptörü başlıca, beslenme davranışını düzenleyen beyin hipotalamus arkuat, ventromediyal ve dorsomediyal bölgelerinde bulunur. Leptin ve insülin, arkuat nükleustan salgılanan çok kuvvetli bir iştah uyarıcısı olan nöropeptit Y (NPY)' yi baskılayarak ve aynı zamanda paraventriküler nükleustan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) salınımını uyararak gıda alımına engel olur^(151,152). NPY enjeksiyonu ile oluşan hiperfajik etki leptin kullanımı ile azalmaktadır⁽¹⁵³⁾.

Leptinin reseptörüne bağlanması, reseptörün dimerleşmesini sağlar. Daha sonra reseptörün tirozin kalıntıları Janus kinaz (JAK) enziminin kataliziyle fosforillenir. Fosforillenmiş leptin reseptörüne bağlanan STAT' lar fosforillenir, dimerleşir ve çekirdeğe girer. Burada DNA üzerindeki kendi düzenleyici bölgesine bağlanır ve özgül genlerin ifadenmesini değiştirir. Bu genlerin ürünleri en sonunda beslenme davranışını ve enerji harcanmasını etkiler⁽¹⁴⁷⁾.

Leptin, yağ rezervi yeterli olduğunda mesaj taşır ve yakıt alımında azalmayı ve enerji harcanmasında artışı destekler. Leptinin hipotalamustaki reseptörüyle etkileşimi, iştahı etkileyen sinyallerin salıverilmesini etkiler. Aynı zamanda sempatik sinir sistemini uyarır; kan basıncını nabız ve termogenezi artırır. Termogenez, adipoz dokunun mitokondrisinde elektron transferinin ATP senteziyle kenetlenmemesi sonucu oluşur⁽¹⁴⁷⁾.

Artmış leptin seviyelerinin beyinde oluşturduğu sinyal, iştahın ve enerji ihtiyacının azlığı ile kişinin obesiteden korunmasına yardım eder. Obezlerde sıklıkla leptin seviyeleri yükselmiştir ancak obesite gelişmesi ve iştahın baskılanamaması leptin rezistansı olarak ifade edilir⁽¹⁵⁴⁾.

Plazma leptin konsantrasyonu, vücut yağ oranı ve VKİ ile güçlü bir korelasyona sahiptir ve hiperinsülinemi ve insülin rezistansında önemli rol oynamaktadır^(155,156).

Leptin ile ilgili çalışmaların çoğu leptinin obeziteye zıt etkileri ve kilo kaybının takibiyle insülin direncinde oluşan değişiklikler üzerinde yoğunlaşmıştır. Ancak daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalar leptin düzeylerinin insülin direnci ile obeziteden bağımsız bir ilişki gösterdiğini ileri sürmektedir. Bu durumun olası mekanizması leptinin, insülinin hepatositler üzerine olan etkisini invitro koşullarda suprese etmesi ve glukoneogenezi artırmasıdır⁽¹⁵⁶⁾.

Leptin sekresyonunun pulsatil ve diurnal bir ritmi vardır⁽¹⁵⁷⁾. Gece saat 00:00-04:00' de dolaşımdaki en yüksek düzeylerine ulaşır⁽¹⁵⁸⁾. Dolaşımdaki leptinin %20' si plazma proteinlerine bağlı ve büyük bir kısmı ise serbest formdadır⁽¹⁵⁹⁾. Serbest leptin/total leptin oranı açlık ve tokluk gibi durumlardan bağımsızdır. Ancak leptin bağlayıcı proteinler ve serbest leptin arasındaki denge metabolik olaylardan etkilenebilir. Zayıf kişilerde leptinin büyük kısmının proteinlere bağlı olduğu, obezlerde ise serbest formununun daha fazla bulunduğu bildirilmiştir⁽¹⁶⁰⁾.

Hipotalamustaki iştah ve vücut ısını düzenleyen diğer bir nöromediatör Melanosit Uyarıcı Hormon (MSH) dur. Etkisi iştahın azaltılmasıdır. Leptinde santral MSH' yı uyarak bir başka yoldan da iştahın azalması yönünde etki gösterir⁽¹⁶¹⁾.

Adipoz dokunun sadece lipidlerin depo edildiği yer olmadığı, aynı zamanda bir protein salgılayarak vücut ağırlığının kontrol edebileceği fikri ilk kez 1953 yılında lipostatik teori ile ortaya atılmıştır^(151,162).

2.2.5.1.1. Lipostat Teorisi

Vücut ağırlığının göreceli olarak sabit tutulmasını öngören teoriye göre; belli bir miktar yağ depolanması veya iştahın açılması durumunda vücudun kilosu normal hale getirilir ve iştah kontrol altına alınır. Standart bir kilonun altına inildiğinde ise bu inhibisyonun ortadan kalktığı kabul edilir. Bu teori adipoz dokudan köken alan bir geri-besleme sinyalinin, beslenme davranışını ve aktiviteyi kontrol eden beyindeki merkezleri etkilemesi sonucu bulunmuştur. Leptinin kan yoluyla beyine taşınarak hipotalamustaki reseptörler üzerine etki ederek bu düzenlemede rol aldığı kabul edilir⁽¹⁴⁷⁾.

Leptin beslenmeyi ve vücut ağırlığını düzenleyen tek hormon değildir. Metabolik olarak zıt etkisi olan nöropeptit Y (NPY)' nin sentezi ve etki göstermesi leptin, melanokortin, CRH ve glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) tarafından düzenlenir.

NPY'nin kan düzeyi açlık süresince artar. Leptinle kontrol edilmeyen NPY artışı obesiteye neden olur⁽¹⁴⁷⁾.

2.2.5.2. Adiponektin

Yağ dokusundan üretilen ve insülin duyarlılığını artıran protein yapısında bir hormondur. İlk kez 1996 yılında adipoz dokuya spesifik kollajen benzeri molekül adıyla tanımlanmıştır⁽¹⁶³⁾. Yaklaşık 30 kDa ağırlığındadır⁽¹⁶⁴⁾ ve 244 aminoasitten oluşmaktadır. Antidiyabetik, antiaterosklerotik ve antiinflamatuvar fonksiyonları vardır. Adiponektinin mRNA ekspresyonu yalnızca adipoz dokuda olur. Obeslerde muhtemel yağ depolarındaki feed back inhibisyon nedeniyle adiponektin konsantrasyonu azalmıştır⁽¹⁶⁵⁾.

Adiponektin iskelet kasındaki serbest yağ asidlerinin oksidasyonunun artmasıyla dolaşımdaki FFA' ları azaltabilir⁽¹⁶⁶⁾. Böylece kaslardaki azalmış trigliserid içeriği ve azalmış hepatik trigliserid birikimi insülin duyarlılığını artırır. Hepatik FFA alımına adiponektinin direkt etkili olması olasıdır. Adiponektin infüzyonu hepatik glukoz üretimini suprese etmektedir^(167,168). Adiponektini olmayan farelerin insüline dirençli olduğu⁽¹⁶⁹⁾, insülin direnci olan farelere intravenöz rekombinant adiponektin infüzyonu yapılması durumunda insülin duyarlılığının düzeldiği gözlenmiştir⁽¹⁷⁰⁾. Adiponektin insülin sekresyonunu uyarmaksızın normal şartlarda ve diyabetik kemirgenlerde serum glukozunu azaltır⁽¹⁶⁸⁾. İlerlemiş glisemi kısmen hepatik glukoz üretiminin supresyonu ile bu etkilere aracılık eder⁽¹⁶⁷⁾.

Tip 2 DM' de adiponektin konsantrasyonları azalmaktadır. Ayrıca makrovasküler hastalığı olan diyabetiklerde makrovasküler hastalığı olmayan diyabetiklere göre adiponektin seviyeleri daha düşüktür⁽¹⁷¹⁾. Düşük plazma adiponektini obezite için değil ama gelecekteki diyabet gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür. Buna karşılık yüksek adiponektin diyabet riski yüksek olan bireylerde glukoz intoleransına karşı koruyucudur⁽¹⁷²⁾.

Adiponektin periferik dokularda insülin duyarlılığını sağlamakta, makrofajların fagositik aktivitesini, tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) üretimini, endotel hücrelerinde adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltmakta ve antiinflamatuvar, antiaterojenik etkiler göstermektedir^(173,174).

Leptin ve adiponektinin etkisizliği obezlerde insülin direnci ve DM gelişimine neden olabilir. Adiponektin/leptin oranı tip 1 ve tip 2 DM arasında farklılık gösterir. Bu

durum obezite gibi çeşitli faktörlere bağlanabilir. Ayrıca diyabetik ve diyabetik olmayan obez bireylerin yaşam tarzının değiştirilmesi ya da gastrik cerrahiye bağlı kilo kaybı ile serum adiponektin düzeylerinin yükseldiği saptanmıştır⁽¹⁷⁵⁾.

Düşük adiponektin düzeyleri ile obezite, insülin direnci, dislipidemi ve koroner arter hastalığı arasında gösterilen ilişki, serum adiponektin düzeylerinin metabolik sendromun önemli bir belirteci olabileceğini düşündürmektedir. Ancak insülin direnci, adiponektin ve metabolik sendrom arasındaki ilişki henüz yeterince anlaşılamamıştır.

Adiponektin TNF- α 'nın etkilerini bloke eden önemli bir adipokindir. Adiponektin, açlık insülin düzeyleri ile ters, insülin duyarlılığı ile doğru orantılı olarak değişmektedir. İnsülin direnci ortaya çıktığında adiponektin düzeyleri azalmakta adipoz doku kitlesi az olduğu durumlarda ise artmaktadır. Adiponektin uygulaması ile periferik glukoz alımının arttığı ve hepatik glukoz çıkışının azaldığı gözlenmiştir. Ayrıca kas dokusunda AMP tarafından aktive edilen protein kinazı (AMPK) etkileyerek glukozun harcanmasını ve yağ asidi oksidasyonunu arttırmaktadır⁽¹⁷⁶⁾.

Adiponektinin plazma düzeylerinin VKİ ile ters korelasyon gösterdiği ve tip 2 DM'li hastalarda azaldığı bulunmuştur. Ayrıca adiponektin konsantrasyonları açlık glukozu, açlık insülin konsantrasyonu, trigliserid ile ters korelasyon gösterirken HDL ile pozitif korelasyon gösterir⁽¹⁷⁷⁾.

Adiponektin, dokularda yağ asidi oksidasyonunu arttırarak dolaşımdaki yağ asitlerini azaltır, karaciğer ve kaslarda hücre içi trigliserid düzeyini azaltır, karaciğerde glukoneogenezi azaltır⁽¹⁷⁸⁾.

Buna göre plazma adiponektin konsantrasyonu obezlerde ve tip 2 DM' de azalır^(165,175).

2.2.5.3. Tümör Nekroz Faktör (TNF- α)

17-kDa ağırlığında, 157 aminoasitli bir polipeptittir. Birçok inflamatuvar ve otoimmün hastalığın patogeneğinde rol oynayan, immün cevapta etkili olan pleiotropik bir sitokindir. TNF- α , primer olarak mononükleer fagositik sistemden üretilir ve pek çok dokuda inflamatuvar yanıtın başlamasında anahtar rol oynamaktadır⁽¹⁷⁹⁾. Mikrovasküler komplikasyonları olan diyabetik hastaların yüksek TNF-reseptör düzeylerine sahip olduğu gösterilmiştir⁽¹⁸⁰⁾. TNF-reseptör1 (TNFR1) ve TNF-reseptör2 (TNFR2) olarak 2 farklı reseptörü vardır. Bu reseptörlerin gerçek fonksiyonu tam olarak bilinmese de TNF- α 'nın biyolojik fonksiyonunu uzatan bir tampon gibi rol

oynayabilecekleri açıklanmıştır⁽¹⁸¹⁾. Her iki reseptörde proteolitik olarak hücre yüzeyinden ayrılır ve solubl formda bulunurlar. Bu solubl formların dolaşımdaki seviyeleri sepsis, kanser, otoimmün hastalıklar, ateş gibi patolojik durumlarda artar⁽¹⁸²⁾.

Adipositlerde lipid metabolizmasının düzenlenmesinde 3 önemli regülasyon basamağı vardır. FFA alımının, lipogenezin ve lipolizin düzenlenmesi⁽¹⁸²⁾. TNF- α , adipositlerden FFA alımını ve lipogenezini azaltmaktadır. Lipoprotein lipaz etkisini bloke ederek lipogenezini azaltırken lipolizi de uyarmaktadır. Lipoliz ile ortaya çıkan FFA' lar glukoneogenezi uyarak hiperglisemiye ve hepatik lipaz aktivitesini artırarak hipertrigliseridemiye neden olmaktadır. Ayrıca TNF- α , FFA taşıyıcılarının (yağ asidi taşıyıcı protein-FATP) ekspresyonunu da azaltmaktadır. Bunların yanında TNF- α lipogenezde anahtar rol oynayan enzimlerin (asetil-CoA karboksilaz ve yağ asidi sentaz) ekspresyonunun azalmasına da etkilidir. Ancak bu durum matür adipositlerde olmamaktadır. TNF- α , açıl-CoA sentazı da azaltmaktadır. Bu durum FFA' ların re-esterifikasyonu ile sonuçlanır ve substrat uygunluğunun azalmasıyla trigliserid birikimine neden olabilir. TNF- α , cAMP aracılı yol ve adrenerjik stimülasyon ile de lipolizi düzenler. Bu lipolitik etkilerini TNFR1 aracılığıyla göstermektedir. TNF- α ile indüklenen lipoliz PPAR-gama gibi transkripsiyon faktör aktivatörleri ile bloke edilir. Hormon sensitif lipazda TNF- α tarafından regüle edilir. Ancak bu etkinin bazı çalışmalarda olmadığından bazılarında ise hormon sensitif lipazı azaltma yönünde olduğundan bahsedilmektedir⁽¹⁸²⁾. Obeslerde TNF- α ' nın adipoz doku ve kas dokusundan over-ekspresyonu olur⁽¹⁸³⁾. TNF- α ekspresyonunun seviyeleri ile hiperinsülinemi ve azalmış insülin duyarlılığı kuvvetli bir korelasyon göstermektedir. TNF- α iskelet kasındaki insülin reseptörlerinde reseptör düzeyinde etki ederek (tirozin kinaz aktivitesini bozarak) insülin direnci oluşturmaktadır.

TNF- α visseral yağ dokusundan salınmaktadır. Abdominal obesitede FFA ve TNF- α direkt etki göstererek endotel disfonksiyonuna yol açmakta, IL-6 ise inflamasyonu arttırarak indirekt endotel hasarına yol açmaktadır. Böylece tip 2 DM' de insülin direncine bağlı olarak ve metabolik parametreler bozulmadan önce bir endotelial disfonksiyon oluşur ve bu patoloji ateroskleroz sürecini başlatır⁽¹⁸⁴⁾. TNF- α ' nın insülin direncine etkileri; IRS-1' in serin rezidülerinin fosforilasyonunu artırması, IRS-1 ekspresyonunu azaltması, tirozin kinaz aktivitesini inhibe etmesi, GLUT-4 ekspresyonunu azaltması olarak açıklanmaktadır. IRS-1' deki serin fosforilasyonu IRS-

1' i insülin reseptör tirozin kinazın inhibitörü olan bir protein haline dönüştürür. Bu modifikasyon insülin sinyal yolunu engeller. Bunun nedeni PI3K ile IRS-1 ilişkisinin bozulmasıdır. TNF- α ' nın insülin direncindeki rolünün çeşitli farmakolojik ajanlarla ve genetik olarak engellenmesi insülin sinyal reseptörünün kapasitesinin artmasına yol açmaktadır. Uzun süreli TNF- α maruziyeti de GLUT-4 gibi birçok adiposit-spesifik genin ekspresyonunu azaltmaktadır⁽¹⁸²⁾. Kastaki glukoz metabolizmasında glukozun hücre içine alımında GLUT-4' ün önemli rolü vardır. TNF- α ile periferik glukoz kullanımı suprese olmaktadır. TNF- α infüzyonu yapılan ratlarda, insülinle uyarılan hepatik glukoz üretiminde supresyon ve hepatik glukoz çıkışında artış gözlenmiştir. Bunu da GLUT-4 gen ekspresyonunu azaltarak yapmaktadır^(144, 145,176).

2.2.5.4. İnterlökin-6 (IL-6)

IL-6 yaklaşık 26 kDa ağırlığında proinflamatuvar ve antiinflamatuvar etkileri olan ayrıca hücrel ve humoral immünite üzerinde etkileri ile de immunosupresif etkileri olan bir sitokindir⁽¹⁸⁵⁾. Adezyon moleküllerini indükler, monosit endotel ilişkisi ve inflamasyona bağlı hasarda olası rolü nedeniyle de aterogenez ve vasküler inflamasyonda rolü olduğu düşünülür⁽¹⁸⁶⁾. IL-6' nın en iyi tanımlanan rolü hepatositler ve B-lenfositlere etkisiyle akut faz yanıtına katkıda bulunmasıdır⁽¹⁸⁷⁾.

İnsülin direncinde rol oynayan yağ dokusu sekresyon ürünlerinden biridir. T- hücreleri, makrofajlar, adipositler gibi pek çok hücreden salınmaktadır⁽¹⁸⁸⁾. Sitokinler ve insülin direncinin olduğu obezite arasındaki ilişkinin en yaygın kabul göreni yağ dokusundan TNF- α ve IL-6 salınımının artmasıdır. IL-6 insülin duyarlılığını azaltır.

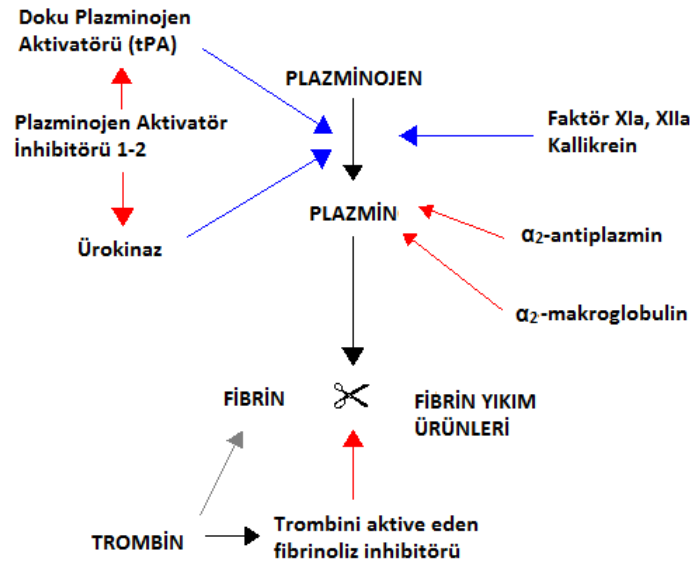
Son yıllarda yapılan çalışmalar insülin direnci ile inflamatuvar belirteçler arasında kuvvetli bir ilişkinin olduğunu ortaya koymaktadır. CRP, TNF- α , IL-6 ve fosfolipaz A₂ seviyeleri yükselir, proinflamatuvar sitokinler artar, endotel aktivasyonu ve hasarı gelişir ve koagülasyon sistemi aktive olur. Obez ve insülin direnci saptanan bireylerde inflamatuvar sitokinlerin artışından ön planda yağ dokusu sorumlu tutulmaktadır.

IL-6' nın hücrel düzeyde insülin direnci oluşturma mekanizması tam olarak açıklanamamış olsa da artmış plazma FFA ve yağ asidi oksidasyonu, lipoprotein lipaz aktivitesinin azalması gibi etkilerin IL-6 düzeylerini artırdığı düşünülmektedir. Tüm bu etkiler insüline zıt etkilerdir. Ayrıca yine insüline zıt etkisiyle hepatik glikojen metabolizmasını da etkileyerek hiperglisemiye neden olduğu ileri sürülmektedir^(189,190).

Abdominal obezitede yağ dokusu kaynaklı FFA ve TNF- α direkt etki göstererek endotel disfonksiyonuna yol açarken IL-6 ise inflamasyonu artırarak indirekt endotel hasarına yol açmaktadır. Sonuçta tip 2 DM' de insülin direncine bağlı olarak ve metabolik parametreler bozulmadan önce ortaya çıkan bir endotel disfonksiyonu olur ve bu durum ateroskleroz sürecinin başladığının bir göstergesidir⁽¹⁸⁴⁾.

2.2.5.5. Platelet Aktivatör İnhibitörü (PAI-1)

Serin proteinaz inhibitör (SERPIN) ailesinden olup doku tip plazminojen aktivatörün (t-PA) ve ürokinazın (u-PA) major fizyolojik inhibitörüdür⁽¹⁹¹⁾. 12. kromozomda(7q21.3-q22) kodlanmıştır⁽¹⁹²⁾. Moleküler ağırlığı 50.000 kDa olan 379 aminoasitten oluşan tek zincirli globüler bir glikoproteindir⁽¹⁹³⁾.



Şekil 2.9.: PAI-1 Etki Mekanizması⁽¹⁹⁴⁾.

Fibrinoliz proenzimi plazminojen olan ve plazminin aracılık ettiği bir olaydır. Bu yol α_2 -antiplazmin ve PAI-1 tarafından inhibe edilir. Ayrıca anjiogenez ve aterogenezde de rol almaktadır. PAI-1 normalde endotel hücrelerinden, vasküler düz kas hücrelerinden, hepatositler, plateletler ve adipositlerden sekrete edilmektedir⁽¹⁹⁴⁾. PAI-2 ise plasenta tarafından yapılır ve gebelikte artar. Gebelikte fibrinolizin inhibisyonuna katkıda bulunur.

PAI-1 plazminojenden plazmin oluşumunu inhibe ederek koagülasyon ve fibrinolitik sistem dengesinde önemli rol oynar. PAI-1 inhibisyonu plazminojen aktivatör (PA) aktivasyonu ile artmış plazmin oluşumuna neden olur. Artmış plazmin fibrinolitik etki ile birlikte doku matris metalloproteinaz (MMP) aktivasyonuna yol

açar. MMP aktivasyonu da ekstrasellüler matriks yıkımına sebep olur⁽¹⁹⁵⁾. Fizyolojik olarak plazmada küçük konsantrasyondaki t-PA'ya bağlı olarak az miktarda plazmin üretilir. Plazminojen aktivasyonu spesifik ve hızlı çalışan PA/PAI oranı ile düzenlenmektedir. Artmış PAI-1 seviyeleri aterotrombotik olay riskini artırır ve vasküler hastalığın progresyonunu hızlandırır⁽¹⁹⁶⁾. PAI-1 düzeylerinin azalması ise fibrinolizin baskılanamaması nedeniyle hemorajik diyatezle sonuçlanır.

Dolaşımdaki PAI-1' in büyük bir kısmı adipoz dokudan ve daha çok da visseral adipoz dokudan sekrete edilmektedir. Normalde subkutan yağ dokusu visseral yağ dokusundan daha fazladır. Subkutan yağ dokusu da PAI-1 üretir ve bu yüzden non-obezlerde çoğunlukla santral kilo alımı ile visseral adipoz dokunun katkısı artarken obezlerde subkutan yağ dokusundan da PAI-1 üretilir. Bu nedenle obezlerde PAI-1 yüksek düzeylerde⁽¹⁹⁷⁾.

PAI-1 aynı zamanda bir akut faz reaktanıdır. İnflamasyon, infeksiyon ve travmalarda seviyeleri artmış olarak bulunabilmektedir.

İnsülin, PAI-1' i ve trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) ve anjiotensin II gibi diğer büyüme faktörlerinin etkilerini artırır. Bu etki mitogen activated protein kinase (MAPK) yoluyla olmaktadır. İnsülin direnci ise bu aktivasyonu hızlandırır. Böylece diyabette görülen hipertansiyon ve ateroskleroz gibi damar duvarına etkileri olan hastalıklardaki vasküler değişikliklerin ortaya çıkışını hızlandırmaktadır.

Diyabette fibrinoliz bozulur, trombozis kolaylaşır ve fibrinoliz faktörleri azalır⁽¹⁹⁸⁾. DM' li hastalarda trombositler daha büyüktür ve daha çok sayıda glikoprotein IIb-IIIa reseptörleri bulunmaktadır. Bu nedenle trombositler daha kolay ve çabuk agregasyona uğrarlar. Ayrıca diyabetlilerde fibrinojen düzeyleri ve faktör III düzeyleri artmıştır. Diyabetin oluşturduğu fibrinojen artışı, PAI-1 azalması, trombosit agregasyonunun artışı, fibrinolitik aktivitenin azalması, hemostatik proteinlerin seviyelerindeki artışla karakterize hiperkoagülabilité, plak üstündeki bölgede tromboza eğilimi artırarak myokard enfarktüsü ve ani ölüm riskini arttırmaktadır⁽¹⁹⁹⁾.

Tip 2 DM ve obezitede PAI-1'in plazma konsantrasyonu artmıştır⁽¹⁴⁴⁾. PAI-1' in yüksek konsantrasyonu fibrinolizi inhibe eder. Bu durum tip 2 DM' de makrovasküler hastalıklar için bir risk faktörüdür. Komplikasyonların henüz gelişmediği DM' lilerde PAI-1 düzeyleri normalken komplikasyon varlığında düzeylerinin yüksek olması dikkat çekicidir. Biguanid grubu oral antidiyabetikler PAI-1 düzeylerini azaltmaktadırlar.

PAI-1 obezite gelişimi sırasında adipoz dokunun büyümesi ve perisellüler proteolizde önemli rol oynar. Adipoz dokudan da salındığı için artmış plazma PAI-1 seviyesi vücut adipoz doku dağılımı ile koreledir ve kilo verme ile normale gelir⁽²⁰⁰⁾.

PAI-1 düzeylerinin VKİ ile de doğrudan bir ilişkisi vardır. Ayrıca PAI-1 düzeyleri ile insülin direnci ve abdominal yağ birikimi arasında da bir ilişki vardır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereçler

3.1.1. Çalışmanın Tanımlanması ve Etik Kurallara Uygunluğu

Bu çalışma daha önceden diyabetes mellitus (DM) tanısı olmayan ve yapılan laboratuvar istemleri sonucu diyabet tanısı alan 30 hasta bireyde yapılmıştır. Bu hastalarda leptin, adiponektin, PAI-1, sRAGE, esRAGE, TNF- α ve IL-6 düzeyi ölçülmüş olup, ölçüm işlemleri Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

Çalışma öncesinde Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 17.04.2009 tarih ve 125 sayısı ile çalışmanın uygun olduğuna dair onay alınmıştır. Çalışma Helsinki Bildirisi' nin yeniden gözden geçirilmiş ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür. Araştırmamıza dahil edilen bireylere, çalışmanın amacı ve yöntemi hakkında bilgi verilmiş olup hastalar 3 aylık rutin kontrolleri için tekrar hastaneye gelmeleri konusunda bilgilendirilmiştir.

3.1.2. Hasta Seçimi

Araştırmamıza Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yakutiye Araştırma Hastanesi Dahiliye Polikliniği'nde tip 2 DM tanısı konmuş 30 hasta birey dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen bireylerin seçiminde aşağıdaki kriterler dikkate alınmıştır:

- 1- Hastalığın tanısının tip 2 DM olması (tip 1 DM'li grup çalışma dışı bırakılmıştır)
- 2- Daha önceden DM tanısı almamış olması
- 3- Daha önceden DM tanısı almışsa herhangi bir ilaç kullanımının olmaması
- 4- DM ile ilişkili herhangi bir komplikasyonun gelişmemiş olması

Araştırmamıza dahil edilen hasta bireylerin 15' i kadın ve 15' i erkek olup yaş ortalaması 53.9 ± 10.4 idi. Daha önceden diyabet tanısı almış ve tedavi gören hastalarla da karşılaştırma yapılmıştır.

3.1.3 Kullanılan Cihazlar ve Kitler

- ELISA Reader (BioTek, Power Wave XS)
- Çeşitli hacimlerde ayarlanabilir otomatik pipetler (Eppendorf 20-200 μ l, 100-1000 μ l transferpipette, Hamilton 300 μ l multikanallı pipet)
- Soğutmalı santrifüj (Heraeus Instruments)
- -80 °C derin dondurucu (Sanyo Ultra Low, Sanyo Electric Co Ltd, Japan)

- 2-8 °C soğutucu (Siemens)
- Otoanalizör (Roche-Hitachi Cobas 6000 Otoanalyzer)
- Siemens İmmulite 2000 Otoanalizörü
- Arkray Adams HbA_{1c} Cihazı
- DAsource Leptin-EASIA ELISA kiti
- RayBio Human Adiponectin/Acrp30 ELISA kiti
- BMS Human PAI-1 ELISA kiti
- DAsource TNF- α -EASIA ELISA kiti
- DAsource IL-6-EASIA ELISA kiti
- BioVendor Human sRAGE ELISA kiti
- B-Bridge International esRAGE ELISA kiti

3.1.4. Numunelerin Ayrılması ve Saklanması

Hastalardan alınan açlık venöz kan örneğinin 2 mL' lik kısmı EDTA içeren antikoagülanlı tüplere, 5 mL' lik kısmı jel içeren antikoagülansız tüplere aktarılmıştır. Hastaların örnekleri serum ayrımı için soğutmalı santrifüjde 10-18 °C'de 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilmiştir. Tüpün üst kısmında kalan serum örneği, ependorf tüplerine aktarılmış ve -80 °C' de çalışma gününe kadar saklanmıştır. Plazma örnekleri ise 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek ayrılmış ve elde edilen numuneler çalışma gününe kadar -80 °C' de saklanmıştır. Örneklerin bir defadan fazla dondurulup çözündürülmemesine dikkat edilmiş olup, hemolizli veya lipemik numuneler çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma öncesinde dondurulmuş örneklerin oda sıcaklığında çözünmeleri beklenmiştir.

3.2.Yöntemler

3.2.1. Çalışma grubuna uygulanan testler

Leptin, adiponektin, PAI-1, TNF- α , IL-6, sRAGE, esRAGE düzeylerinin ölçümü yapıldı.

3.2.1.1. Leptin, Adiponektin, PAI-1, TNF- α , IL-6, sRAGE, esRAGE Ölçümü

Prensip: ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay)

Antikor veya antijen aranmasında kullanılan serolojik testlerden biri olan ELISA yönteminde reaksiyon komponentlerinden biri katı faz yüzeyine bağlanır. Bu katı faz, mikrotitrasyon kuyucuğu olabilir. Bu bağlama nonspesifik adsorbsiyon, kimyasal veya immünokimyasal bağlama olabilir. Bu yöntemde ölçülecek antijeni içeren örnek katı faz

antikoruyla bağlanması için bir süre inkübe edilir. Katı faz yıkandıktan sonra, bağlı antikordan farklı enzim işaretli antikor eklenir ve katı faz Ab:Ag:Ab-enzim sandviç kompleksi oluşur. Ortamdaki bağlı olmayan fazla antikor yıkama ile uzaklaştırılır ve enzim substratı eklenir. Enzim işaretleyici eklenen substratı ürüne dönüştürür, ürün miktarı antijen miktarı ile orantılıdır.

3.2.2. Çalışma grubuna uygulanan rutin biyokimyasal testler

3.2.2.1. Açlık Kan Glukozu Ölçümü

Prencip: Enzimatik-Kolorimetrik yöntem

Kan şekerinin ölçümü için heksokinaz metodu kullanıldı. Heksokinaz ATP varlığında glukozun Glukoz-6-fosfata fosforilasyonunu katalizler. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzimiyle NADP varlığında glukoz-6-fosfat, glukonat-6-fosfata okside olur. Oluşan NADPH' in miktarı glukoz konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Açlık kan şekeri ölçümleri Cobas C 501 Otoanalizör cihazında Cobas Roche Glukoz kiti kullanılarak yapıldı.

3.2.2.2. İnsülin Ölçümü

Prencip: Kemilüminesans immunometrik yöntem

Kemilüminesans, kimyasal reaksiyon sırasında oluşan ışık yayılımıdır. İmmünolojik reaksiyonları saptamak ve ölçmek için işaretleyici olarak kemilüminesans molekül kullanılır. İnsülin ölçümü Immulite 2000 İnsülin Kitleri kullanılarak IMMULITE analizörüyle yapıldı.

3.2.2.3. Kolesterol Ölçümü

Prencip: Enzimatik-Kolorimetrik yöntem

Kolesterol düzeyi ölçümünde öncelikle kolesterol, kolesterol esteraz ile esterlerinden hidroliz edilir. Daha sonra kolesterol oksidaz kullanılarak H_2O_2 oluşturulur. H_2O_2 daha sonra fenol ve 4-aminoantipirin ile peroksidaz enzimi katalizörlüğünde reaksiyon vererek renkli bir bileşik oluşturur. Oluşan bu renkli kompleksin absorbansı kolesterol konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Kolesterol ölçümleri Cobas C 501 Otoanalizör cihazında Cobas Roche Kolesterol kiti kullanılarak yapılmıştır.

3.2.2.4. HDL-Kolesterol Ölçümü

Prensip: Enzimatik-Kolorimetrik yöntem

HDL-kolesterol ölçümü anti-human beta-lipoprotein antikorlarının LDL, VLDL ve şilomikronların antijen-antikor kompleksi oluşturması esasına dayanır. HDL-kolesterol konsantrasyonu, amino gruplarına bağlanan polietilen glikol (PEG) ile kolesterol esteraz ve kolesterol oksidaz varlığında gerçekleşen reaksiyonla enzimatik olarak ölçülür. Oluşan mavi renkli kompleksin absorbansı HDL-kolesterol konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. HDL-Kolesterol ölçümleri Cobas c 501 Otoanalizör cihazında Cobas Roche HDL kiti kullanılarak yapılmıştır.

3.2.2.5. LDL-Kolesterol Ölçümleri

Prensip: Enzimatik-Kolorimetrik yöntem

LDL-kolesterol düzeylerinin ölçümünde öncelikle serum örnekleri kolesterol esteraz ile kolesterol ve yağ asitlerine hidroliz edilir. Oluşan LDL-kolesterol oksijen varlığında kolesterol oksidaz ile okside olur ve H_2O_2 oluşur. H_2O_2 'nin 4-aminoantipirin ile reaksiyonu sonucu oluşan mavi-mor renkli pigmentin absorbansı LDL-kolesterol düzeyi ile doğru orantılıdır. LDL-kolesterol ölçümleri Cobas C 501 Otoanalizör cihazında Cobas Roche LDL kiti kullanılarak yapılmıştır.

3.2.2.6. Trigliserid Ölçümü

Prensip: Enzimatik-Kolorimetrik yöntem

Trigliserid ölçümünde önce trigliseridlerin lipoprotein lipaz (LPL) enzimiyle gliserol ve yağ asitlerine ayrıştırılması sağlanır. Daha sonra gliserol ATP varlığında gliserol kinaz enzimiyle gliserol-3-fosfata (G-3-P)'a dönüştürülür. G-3-P, gliserol fosfat oksidaz enziminin katalizörlüğünde oksitlenerek dihidroksi aseton fosfat (DAP) ve H_2O_2 oluşturmaktadır. Oluşan H_2O_2 , 4-aminofenazon ve 4-aminofenol varlığında peroksidaz enzimiyle oksitlenir. Reaksiyon sonucu oluşan kırmızı renkli kromojenin absorbansı trigliserid konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Trigliserid ölçümleri Cobas C 501 Otoanalizör cihazında Cobas Roche Trigliserid kiti kullanılarak yapılmıştır.

3.2.2.7. HbA_{1c} Ölçümü

Prensip: İyon Değiştirici Kolon Yöntemi

HbA_{1c} ölçümü için kullanılan bu yöntemde iyon değiştirici kolon kullanılmaktadır. HPLC kromatografik metodlara dayalı sıvı kromatografisidir. Tam kan örnekleri Wash solusyonu ile hemoliz edilir ve kolona gönderilir. HPLC ile

hemoglobin çeşitli fraksiyonlara ayrılır. Kolonda elüe edilen her bir komponent kolorimetrik olarak ölçülerek değerlendirme yapılır.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Bulguların istatistiksel değerlendirilmesi için SPSS 15 (SPSS Inc.) istatistik programı kullanılmıştır. Bulgular ortalama $\pm$ standart sapma ($\bar{x} \pm SD$) olarak ifade edilmiştir. İlk olarak verilerin, normal dağılım gösterip göstermedikleri incelenmiş olup, veriler tekrarlayan T-Testi (Repeated t-tests) ile değerlendirilmiştir. Parametreler arası ilişkiyi görmek için Pearson Korelasyon Testi kullanılmıştır. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ olması anlamlı, $p < 0.01$ olması ise çok anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yakutiye Araştırma Hastanesi Dahiliye Polikliniği' ne başvuran ve WHO kriterlerine göre tip 2 DM tanısı alan 30 hastada uygulanmıştır. Hastaların yaşları 30 ile 78 arasında olup yaş ortalaması 53.9 ± 10.4 'tür. Hastaların 15' i kadın (%50), 15' i erkek (%50)'tir. Çalışma grupları 3 zaman dilimine göre oluşturulmuştur. Buna göre grup A, hastaların hastaneye başvurdıkları andaki başlangıç kan örneklerinin grubunu, grup B hastaların üç ay sonraki kontrollerinde alınan kan örneklerinin grubunu, grup C ise hastaların altı ay sonraki kontrollerinde alınan kan örneklerinin grubunu oluşturmaktadır.

Tüm hastalarda, hastaneye başvurdıkları anda, 3. ve 6. ay sonrasında genel sağlık durumlarının değerlendirilmesi ve altta yatan başka bir patolojiye işaret edebilecek rutin parametreler olan AKG, insülin, HOMA-IR, HbA_{1c}, total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, VKİ değerlendirmesinin yanında leptin, adiponektin, PAI-1, sRAGE, esRAGE, TNF- α ve IL-6 gibi parametrelerin düzeylerinin ölçümü yapılmıştır. Hastaların laboratuvar ölçümleri ve istatistiksel karşılaştırması Tablo 4.1.'de verilmiştir.

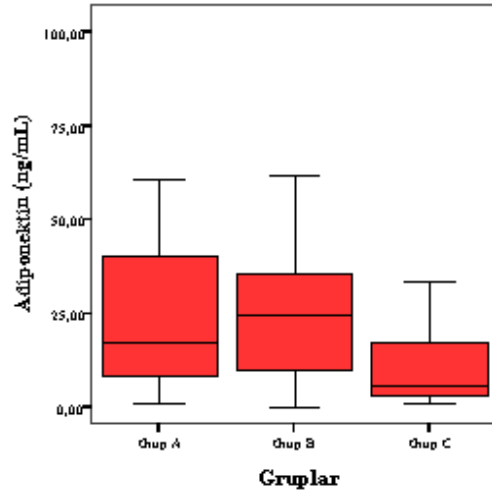
Tablo 4.1.: Yeni Tanı Almış Tip 2 DM' li Çalışma Gruplarının Parametrelerinin Laboratuvar Ölçümlerinin Ortalamaları ve İstatistiksel Karşılaştırması.

	Grup A n=30	Grup B n=30	Grup C n=30	p
AKG (mg/dL)	176.7±72.5	159.4±63.1	149.0±49.9	0.192
HbA _{1c} (%)	7.8±1.9	7.0±1.2	7.2±1.1	0.101
İnsülin (µIU/mL)	10.4±6.3	12.3±6.5	17.7±10.9	0.000
HOMA-IR	4.2±3.1	4.2±3.2	5.9±4.4	0.004
VKİ (kg/m ²)	31.5±5.8	31.5±5.8	31.4±5.9	0.999
Trigliserid (mg/dL)	227.5±152.9	186.2±83.8	191.9±90.5	0.284
TK (mg/dL)	198.8±42.0	191.5±46.0	193.3±37.6	0.621
HDL-K (mg/dL)	44.7±13.9	43.5±13.1	48.6±11.3	0.004
LDL-K (mg/dL)	123.7±33.7	121.2±39.5	120.8±31.2	0.841
Adiponektin(ng/mL)	24.1±21.8	25.1±17.7	12.6±11.5	0.019
Leptin (ng/mL)	3.4±3.1	4.1±2.5	6.6±5.5	0.008
PAI-1 (ng/mL)	30.1±11.3	27.7±11.0	22.2±10.9	0.014
TNF-α (pg/mL)	4.2±3.4	5.6±4.1	14.8±8.5	0.000
IL-6 (pg/mL)	6.2±3.6	8.5±5.6	13.2±7.6	0.000
sRAGE (ng/mL)	0.5±0.3	0.5 ±0.3	0.3±0.1	0.010
esRAGE (ng/mL)	0.2±0.08	0.2±0.06	0.2±0.08	0.839

AKG: Açlık Kan Glukozu, HbA_{1c}: Glikozillenmiş Hemogloblin, HOMA-IR: Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, TK: Total Kolesterol, PAI-1: Plasminojen Aktivatör İnhibitör-1, TNF-α: Tümör Nekroz Faktör-alfa, IL-6: İnterlökin-6, sRAGE: Solubl Receptor for Advanced Glycation Endproduct, esRAGE: Endojen Solubl Receptor for Advanced Glycation Endproduct.

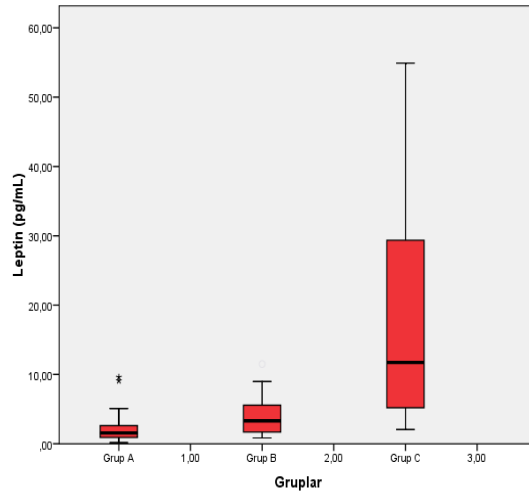
Tablo 4.1.' de de görüldüğü gibi hastaların AKG, HbA_{1c}, VKİ, total kolesterol, trigliserid, LDL-kolesterol düzeyleri ölçümleri sonucu elde edilen veriler, istatistiksel olarak bir anlam ifade etmemektedir (p>0.05). Hastaların HDL-kolesterol, insülin ve HOMA-IR düzeyleri ise artmış olup, bu artış istatistiksel olarak anlamlıdır.(p< 0.01, Tablo 4.1.)

Adiponektin düzeylerinin ortalaması A grubunda 24.1±21.8 ng/mL, B grubunda 25.1±17.7 ng/mL ve C grubunda ise 12.6±11.5 ng/mL olduğu görülmektedir. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05). Gruplar arasında adiponektin düzeylerinin karşılaştırması Şekil 4.1.' de verilmiştir.



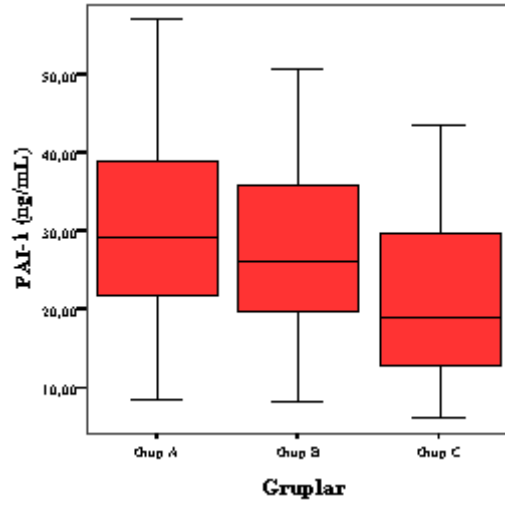
Şekil 4.1.: Gruplardaki Adiponektin Düzeylerinin Karşılaştırması.

Hastaların leptin düzeyleri ortalaması grup A için 3.4 ± 3.1 ng/mL, grup B için 4.1 ± 2.5 ng/mL ve grup C için 6.6 ± 5.5 ng/mL olarak ölçülmüştür. Hastaların leptin seviyeleri artmış olup, bu artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.01$). Gruplar arasında leptin düzeylerinin karşılaştırması Şekil 4.2.'de verilmiştir.



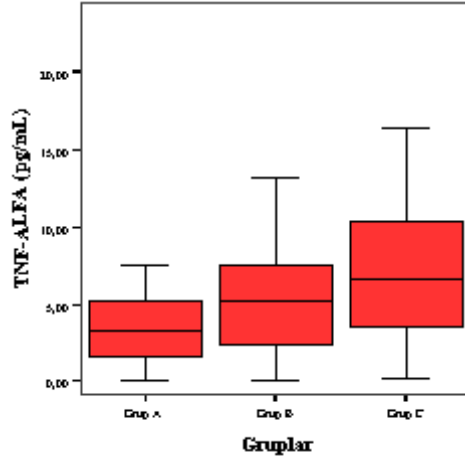
Şekil 4.2.: Gruplardaki Leptin Düzeylerinin Karşılaştırması.

Hastaların PAI-1 düzeyleri grup A için 30.1 ± 11.3 pg/mL, grup B için 27.7 ± 11.0 pg/mL ve grup C için 22.2 ± 10.9 pg/mL olarak ölçülmüştür. PAI-1 düzeylerindeki bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p < 0.05$) Şekil 4.3. PAI-1 düzeylerinin gruplar arasındaki karşılaştırmasını göstermektedir.



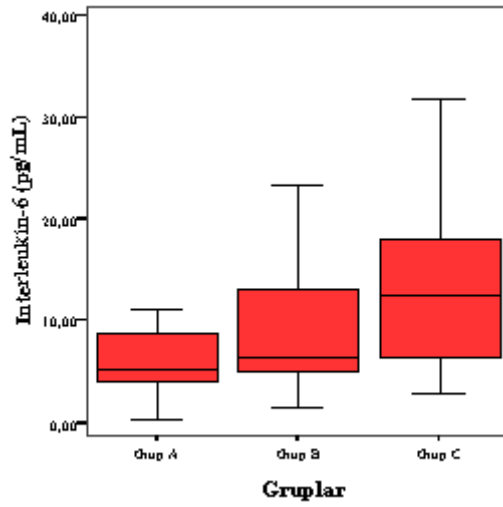
Şekil 4.3.: Gruplardaki PAI-1 Düzeylerinin Karşılaştırması.

Hastaların TNF- α düzeylerinin ortalaması grup A için 4.2 ± 3.4 pg/mL, grup B için 5.6 ± 4.1 pg/mL ve grup C için 14.8 ± 8.5 pg/mL olarak ölçülmüştür. Gruplar arasında ortalama TNF- α düzeyleri artmıştır. Bu artış istatistiksel olarak oldukça anlamlıdır ($p < 0.01$). TNF- α düzeylerinin gruplar arasındaki karşılaştırması Şekil 4.4.' de gösterilmiştir.



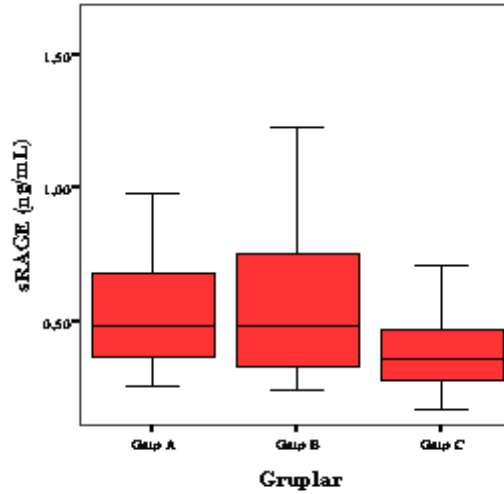
Şekil 4.4.: Gruplardaki TNF- α Düzeylerinin Karşılaştırması.

Hastaların IL-6 düzeylerinin ortalama değerleri grup A için 6.2 ± 3.6 pg/mL, grup B için 8.5 ± 5.6 pg/mL, grup C için 13.2 ± 7.6 pg/mL olarak ölçülmüştür. Gruplar arasındaki bu artış istatistiksel olarak oldukça anlamlıdır ($p < 0.01$). IL-6 düzeylerinin gruplar arasındaki karşılaştırması Şekil 4.5.' de gösterilmiştir.



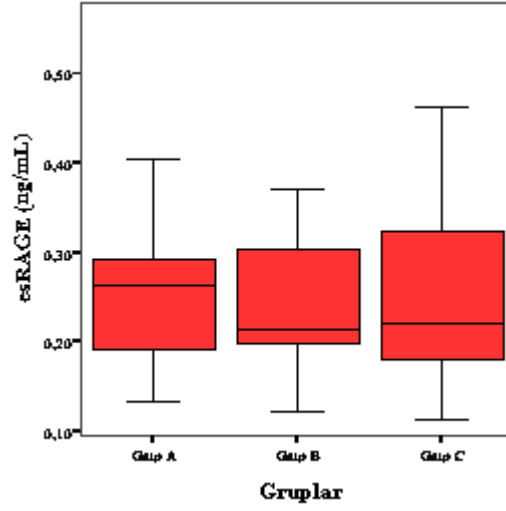
Şekil 4.5.: Gruplardaki IL-6 Düzeylerinin Karşılaştırması.

Hastaların sRAGE düzeylerinin ortalaması A grubunda 0.5 ± 0.3 pg/mL, B grubunda 0.5 ± 0.3 pg/mL ve C grubunda 0.3 ± 0.1 pg/mL olarak bulunmuştur. Gruplar arasında ortalama değerlerdeki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$). Şekil 4.6. sRAGE düzeylerinin gruplar arasındaki karşılaştırmasını göstermektedir.



Şekil 4.6.: Gruplardaki sRAGE Düzeylerinin Karşılaştırması.

Hastaların esRAGE düzeylerinin ortalama değerleri A grubunda 0.2 ± 0.08 ng/mL, B grubunda 0.2 ± 0.06 ng/mL ve C grubunda 0.2 ± 0.08 ng/mL olarak ölçülmüştür. Ölçülen bu değerler gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık göstermemektedir ($p > 0.05$). Gruplar arasındaki esRAGE düzeylerinin karşılaştırması Şekil 4.7.' de verilmiştir.



Şekil 4.7.: Gruplardaki esRAGE Düzeylerinin Karşılaştırması.

Cinsiyetler arasındaki istatistiksel analiz Independent sample t-testi ile yapıldı. Hastaların AKG, HbA_{1c}, İnsülin, HOMA-IR, VKİ, total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol gibi rutin biyokimyasal analizler yanında adiponektin, leptin, PAI-1, TNF- α , IL-6, sRAGE ve esRAGE düzeyleri karşılaştırılmıştır. Sadece VKİ, kadınlarda erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

Bu çalışmada hastalarımızın ölçülen parametreleri arasındaki korelasyona bakılmıştır. A grubundaki hastaların ölçümlerindeki korelasyonunu değerlendirdiğimizde TNF- α ile esRAGE ölçümleri arasında negatif korelasyon ($r=-0.445$, $p<0.05$), leptin ile VKİ ölçümleri arasında pozitif korelasyon ($r=0.487$, $p<0.05$), HDL ile HbA_{1c} arasında pozitif korelasyon ($r=0.448$, $p<0.05$) tespit edilmiştir. Tablo 4.1., hastaların, başvuru anındaki serum ve plazma örneklerindeki parametrelerin korelasyonunu göstermektedir.

Tablo 4.2.: A Grubu Örneklerdeki Parametreler Arası Korelasyon.

		AKG	HbA1c	İnsülin	HOMA-IR	Vkı	Trigliserid	Total Kolesterol	HDL	LDL	Adiponektin	Leptin	PAI-1	TNF-alfa	IL-6	sRAGE	esRAGE
AKG	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	1 30															
HbA1c	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	,429* ,020 30	1 32														
İnsülin	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	,006 ,973 30	-,244 ,178 30	1 30													
HOMA-IR	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	,597** ,001 30	,034 ,855 30	,733** ,000 30	1 30												
Vkı	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	-,143 ,458 30	-,008 ,967 30	-,053 ,774 30	-,060 ,745 30	1 30											
Trigliserid	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	-,146 ,477 30	-,016 ,932 30	,309 ,103 30	-,030 ,878 30	,150 ,437 30	1 30										
Total Kolesterol	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	-,277 ,170 30	,126 ,515 30	,099 ,611 30	-,075 ,699 30	,251 ,189 30	,358 ,057 30	1 30									
HDL	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	,018 ,930 30	,448* ,015 30	-,312 ,100 30	-,163 ,399 30	-,115 ,551 30	-,536** ,003 30	,301 ,112 30	1 30								
LDL	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	-,276 ,173 30	,095 ,624 30	-,058 ,766 30	-,100 ,604 30	,242 ,205 30	,012 ,949 30	,878** ,000 30	,411* ,027 30	1 30							
Adiponektin	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	,333 ,077 30	-,049 ,790 30	-,034 ,851 30	,187 ,305 30	,058 ,754 30	-,087 ,653 30	-,090 ,641 30	,039 ,842 30	-,033 ,863 30	1 30						
Leptin	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	-,289 ,244 30	-,315 ,189 30	-,035 ,887 30	-,193 ,429 30	,481* ,037 30	-,164 ,529 30	-,197 ,449 30	-,186 ,474 30	-,063 ,811 30	,070 ,777 30	1 30					
PAI-1	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	-,122 ,527 30	-,081 ,661 30	-,112 ,543 30	-,152 ,405 30	,039 ,832 30	,147 ,448 30	-,061 ,753 30	-,351 ,062 30	,010 ,959 30	-,180 ,323 30	,213 ,381 30	1 30				
TNF-alfa	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	-,255 ,190 30	-,279 ,128 30	,186 ,317 30	-,047 ,802 30	,005 ,978 30	,230 ,239 30	,229 ,241 30	-,077 ,697 30	,127 ,518 30	,028 ,880 30	,032 ,898 30	,229 ,215 30	1 30			
IL-6	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	-,265 ,182 30	-,268 ,152 30	,040 ,834 30	-,121 ,525 30	-,177 ,351 30	-,087 ,667 30	,177 ,377 30	,166 ,408 30	,341 ,081 30	,023 ,906 30	,244 ,330 30	,269 ,150 30	,260 ,173 30	1 30		
sRAGE	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	,327 ,089 30	-,130 ,486 30	-,072 ,699 30	,115 ,537 30	-,180 ,332 30	-,077 ,690 30	-,275 ,149 30	-,026 ,893 30	-,253 ,186 30	-,306 ,094 30	-,246 ,326 30	,088 ,638 30	,136 ,472 30	-,113 ,561 30	1 30	
esRAGE	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	-,119 ,570 30	-,249 ,201 30	,173 ,380 30	,192 ,328 30	-,014 ,943 30	-,125 ,551 30	-,231 ,267 30	-,163 ,437 30	-,140 ,506 30	,129 ,512 30	,066 ,802 30	,001 ,997 30	-,445* ,020 30	-,227 ,255 30	-,008 ,970 30	1 30

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

B grubundaki hastaların ölçümlerdeki korelasyonunu değerlendirdiğimizde; TNF- α düzeyleri ile trigliserid düzeyleri arasında pozitif korelasyon ($r=0.397$, $p<0.05$), TNF- α düzeyleri ile IL-6 düzeyleri arasında pozitif korelasyon ($r=0.521$, $p<0.01$), sRAGE düzeyleri ile TNF- α düzeyleri arasında pozitif korelasyon ($r=0.457$, $p<0.05$), sRAGE düzeyleri ile IL-6 düzeyleri arasında pozitif korelasyon ($r=0.366$, $p<0.05$), esRAGE düzeyleri ile HOMA-IR arasında pozitif korelasyon ($r=0.507$, $p<0.05$), esRAGE düzeyleri ile sRAGE düzeyleri arasında pozitif korelasyon ($r=0.632$, $p<0.01$) tespit edilmiştir.

Tablo 4.3.: B Grubu Örneklerdeki Parametreler Arası Korelasyon.

		AKG	HbA1c	İnsülin	HOMA-IR	Vİİ	Trigliserid	Total Kolesterol	HDL	LDL	Adiponektin	Leptin	PAI-1	TNF-alfa	IL-6	sRAGE	esRAGE
AKG	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	1 30															
HbA1c	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	-,015 ,943 30	1 30														
İnsülin	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	-,042 ,845 30	-,279 ,122 30	1 30													
HOMA-IR	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	,502' ,012 30	-,128 ,484 30	,741'' ,000 30	1 30												
Vİİ	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	-,046 ,830 30	-,071 ,701 30	-,020 ,915 30	-,071 ,699 30	1 30											
Trigliserid	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	-,505' ,020 30	-,085 ,661 30	,130 ,501 30	-,222 ,246 30	-,367 ,050 30	1 30										
Total Kolesterol	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	-,268 ,240 30	-,130 ,500 30	,059 ,761 30	,088 ,649 30	-,016 ,934 30	,168 ,384 30	1 30									
HDL	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	,079 ,734 30	,073 ,708 30	,134 ,487 30	,394' ,035 30	,072 ,709 30	-,277 ,146 30	,551'' ,002 30	1 30								
LDL	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	-,322 ,154 30	-,155 ,421 30	,049 ,800 30	,113 ,558 30	,005 ,980 30	,004 ,983 30	,955'' ,000 30	,480'' ,008 30	1 30							
Adiponektin	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	-,316 ,132 30	,153 ,402 30	-,184 ,314 30	-,243 ,180 30	,017 ,925 30	,171 ,375 30	,005 ,981 30	-,191 ,320 30	,001 ,996 30	1 30						
Leptin	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	-,111 ,693 30	-,092 ,699 30	,220 ,351 30	,202 ,394 30	,199 ,399 30	-,285 ,252 30	-,143 ,571 30	,113 ,656 30	-,088 ,728 30	,284 ,224 30	1 30					
PAI-1	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	,017 ,937 30	-,029 ,876 30	-,157 ,390 30	-,148 ,418 30	-,215 ,238 30	,035 ,857 30	-,003 ,986 30	-,221 ,250 30	,014 ,942 30	-,083 ,653 30	-,322 ,166 30	1 30				
TNF-alfa	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	-,146 ,508 30	,137 ,462 30	-,221 ,232 30	-,259 ,159 30	-,293 ,110 30	,397' ,036 30	,179 ,363 30	-,187 ,340 30	,148 ,452 30	,255 ,166 30	-,009 ,970 30	,252 ,171 30	1 30			
IL-6	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	,015 ,944 30	,267 ,139 30	-,196 ,283 30	-,113 ,538 30	-,212 ,245 30	,186 ,334 30	,160 ,407 30	-,117 ,546 30	,176 ,361 30	,259 ,153 30	,034 ,886 30	,066 ,718 30	,521'' ,003 30	1 30		
sRAGE	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	,165 ,442 30	-,052 ,779 30	-,117 ,525 30	,073 ,691 30	-,179 ,327 30	,222 ,247 30	,294 ,122 30	,135 ,486 30	,208 ,280 30	,079 ,666 30	,164 ,490 30	-,044 ,810 30	,457'' ,010 30	,366' ,039 30	1 30	
esRAGE	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	,214 ,427 30	-,115 ,601 30	,352 ,099 30	,507' ,013 30	,046 ,837 30	-,110 ,636 30	,169 ,465 30	,279 ,221 30	,195 ,396 30	-,135 ,538 30	,329 ,250 30	-,263 ,225 30	-,257 ,248 30	,074 ,738 30	,632'' ,001 30	1 30

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

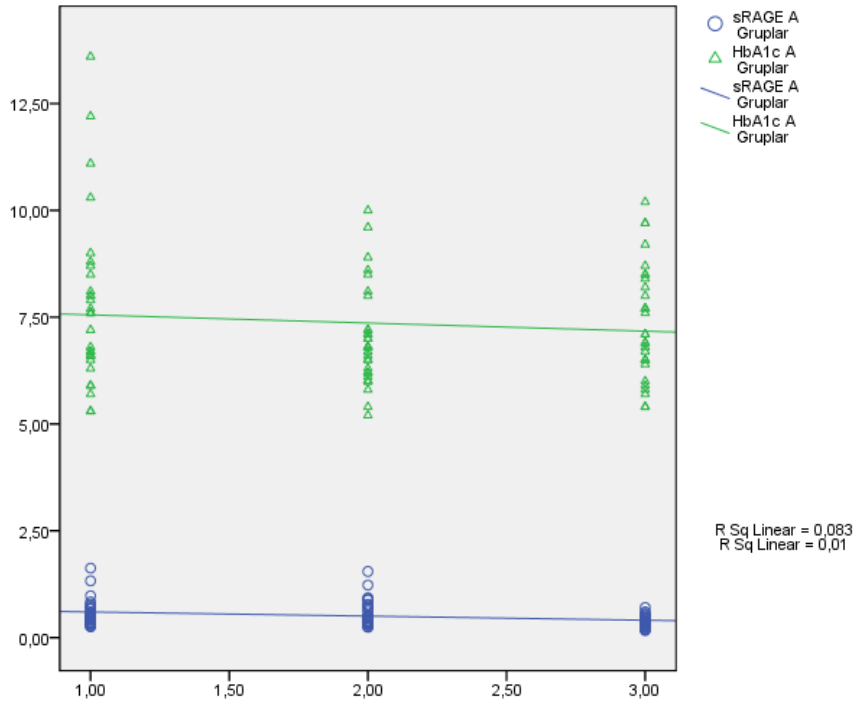
C grubundaki hastaların ölçümlerdeki korelasyonunu değerlendirdiğimizde ise; HDL-kolesterol düzeyleri ile HbA_{1c} arasında pozitif korelasyon ($r=0.521$, $p<0.01$), leptin düzeyleri ile VKİ arasında pozitif korelasyon ($r=0.570$, $p<0.01$), leptin düzeyleri ile adiponektin düzeyleri arasında pozitif korelasyon ($r=0.560$, $p<0.01$), PAI-1 düzeyleri ile HbA_{1c} düzeyleri arasında negatif korelasyon ($r=-0.403$, $p<0.05$), TNF- α ile adiponektin düzeyleri arasında negatif korelasyon ($r=-0.390$, $p<0.05$), IL-6 ile adiponektin düzeyleri arasında negatif korelasyon ($r=-0.390$, $p<0.05$), IL-6 ve TNF- α arasında pozitif korelasyon ($r=1.000$, $p<0.001$), HbA_{1c} ile sRAGE düzeyleri arasında negatif korelasyon ($r=-0.404$, $p<0.05$) tespit edilmiştir.

Tablo 4.4.: C Grubu Örneklerdeki Parametreler Arası Korelasyon.

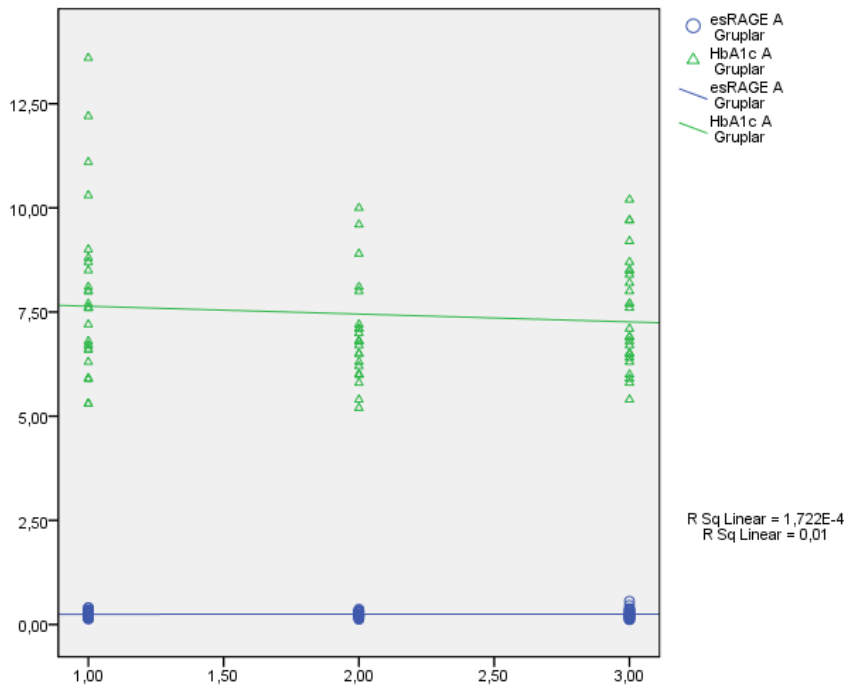
		AKG	HbA1c	İnsülin	HOMA-IR	Vki	Trigliserid	Total Kolesterol	HDL	LDL	Adiponektin	Leptin	PAI-1	TNF-alfa	IL-6	sRAGE	esRAGE
AKG	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	1 30															
HbA1c	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	,287 ,139 30	1 30														
İnsülin	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	,126 ,524 30	-,221 ,224 30	1 30													
HOMA-IR	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	,575** ,001 30	-,017 ,924 30	,853** ,000 30	1 30												
Vki	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	-,057 ,775 30	,123 ,503 30	,008 ,967 30	-,077 ,674 30	1 30											
Trigliserid	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	-,242 ,245 30	-,131 ,499 30	-,016 ,933 30	-,101 ,601 30	-,164 ,396 30	1 30										
Total Kolesterol	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	-,042 ,842 30	,112 ,564 30	,008 ,969 30	-,039 ,840 30	-,028 ,886 30	,257 ,179 30	1 30									
HDL	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	,313 ,127 30	,521** ,004 30	-,167 ,386 30	-,012 ,952 30	,030 ,876 30	-,273 ,152 30	,389* ,037 30	1 30								
LDL	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	,059 ,780 30	,101 ,603 30	,040 ,836 30	-,010 ,959 30	-,014 ,942 30	,099 ,610 30	,956** ,000 30	,409* ,028 30	1 30							
Adiponektin	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	,104 ,598 30	,022 ,905 30	-,250 ,167 30	-,151 ,409 30	,292 ,105 30	-,119 ,540 30	-,006 ,974 30	,226 ,238 30	,026 ,894 30	1 30						
Leptin	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	-,030 ,895 30	,330 ,124 30	-,031 ,887 30	-,019 ,933 30	,570** ,005 30	-,025 ,911 30	,195 ,383 30	,347 ,114 30	,210 ,349 30	,560** ,005 30	1 30					
PAI-1	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	-,214 ,275 30	-,403* ,022 30	,246 ,175 30	,066 ,720 30	-,116 ,529 30	-,068 ,725 30	,126 ,515 30	-,345 ,067 30	,120 ,535 30	-,111 ,545 30	-,246 ,257 30	1 30				
TNF-alfa	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	-,103 ,603 30	,216 ,234 30	-,111 ,544 30	-,086 ,641 30	-,282 ,117 30	,018 ,926 30	,331 ,079 30	,174 ,368 30	,334 ,076 30	-,390* ,027 30	,051 ,816 30	-,107 ,560 30	1 30			
IL-6	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	-,103 ,603 30	,216 ,234 30	-,111 ,544 30	-,086 ,641 30	-,282 ,117 30	,018 ,926 30	,331 ,079 30	,174 ,368 30	,334 ,076 30	-,390* ,027 30	,051 ,816 30	-,107 ,560 30	1,000** ,000 30	1 30		
sRAGE	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	-,150 ,466 30	-,404* ,027 30	,179 ,343 30	,061 ,751 30	,009 ,963 30	,270 ,172 30	-,193 ,334 30	-,281 ,155 30	-,207 ,300 30	,125 ,511 30	-,069 ,766 30	,076 ,689 30	-,240 ,201 30	-,240 30	1 30	
esRAGE	Pearson Correlation Sig. (2-tailed) N	-,173 ,418 30	-,080 ,693 30	-,077 ,703 30	-,256 ,198 30	,042 ,836 30	,162 ,450 30	-,189 ,377 30	-,277 ,190 30	-,114 ,597 30	-,212 ,288 30	-,113 ,637 30	-,097 ,632 30	,186 ,353 30	,186 ,353 30	,283 ,162 30	1 30

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).



Şekil 4.8.: sRAGE ile HbA_{1c} Düzeylerinin Gruplardaki Karşılaştırmalı Dağılımı.



Şekil 4.9.: esRAGE ile HbA_{1c} Düzeylerinin Gruplardaki Karşılaştırmalı Dağılımı.

5. TARTIŞMA

Tip 2 DM sıklıkla değişen derecelerde insülin direnci, insülin sekresyon bozukluğu ve artmış serum glukoz konsantrasyonu ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Değişen yemek alışkanlıkları, fiziksel aktivitede azalma ve obeziteye bağlı olarak tip 2 DM insidansı artmaktadır. Diyabetin toplum sağlığını önemli ölçüde etkileyen bir hastalık olmasının başlıca nedeni glukoz alımının insülininden bağımsız olarak gerçekleştiği dokuların uzun süreli yüksek kan glukoz seviyelerine maruz kalmasına bağlı zaman içerisinde gelişen diyabetik komplikasyonlardır.

Bu çalışmada tip 2 DM tanısı almış ve ilaç tedavisine başlanmış hastalarda AKG, HbA_{1c}, insülin, HOMA-IR, adiponektin, leptin, sRAGE, esRAGE, TNF- α , IL-6 ve PAI-1 düzeylerinin zaman içindeki değişimi incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre ilaç tedavisi almış olmalarına rağmen insülin, HOMA-IR, adiponektin, leptin, PAI-1, TNF- α , IL-6 ve sRAGE düzeylerinde anlamlı değişiklikler tespit edilmiştir.

Çalışmamızda hastalarımızın vücut ağırlığının değerlendirilmesi için vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplanmıştır. Hastaların VKİ' nin en düşük ve en yüksek değerleri 30.0-34.9 arasındadır. Bu durum WHO' ya göre I. derece obezite ($>30 \text{ kg/m}^2$) olarak değerlendirilmektedir.

WHO kriterlerine göre AKG ve OGTT sonuçlarıyla DM tanısı alan çalışma grubumuzun başlangıçtaki AKG düzeyleri $176.7 \pm 72.5 \text{ mg/dL}$ dir (Tablo 4.1.). Diyabet tanısı koymak için kriterler WHO ve ADA tarafından belirlenmiştir. Buna göre herhangi bir glukoz yüklemesi olmaksızın diyabet semptomları olan veya olmayan bir hastada hastaneye başvurduğunda ölçülen herhangi bir andaki kan glukoz konsantrasyonunun 200 mg/dL ve üzerinde olması veya açlık kan glukozunun 126 mg/dL ve üzerinde olması diyabet tanısı koymak için yeterli olmaktadır. Kan glukoz konsantrasyonu $100\text{-}126 \text{ mg/dL}$ olan kişilerde diyabet tanısını ve diyabet riski olan gebelerde gestasyonel diyabeti tesbit etmek için OGTT yükleme testi yapılmaktadır. OGTT sonrası 2. saat kan glukoz konsantrasyonu 200 mg/dL ve üzerinde ise bu kişiler için de diyabet tanısı konulmaktadır.

Tip 2 DM' nin tedavisinde ilaç tedavisi yanında diyet ve egzersiz de önemli bir yer tutmaktadır. Diyet ve egzersizle tip 2 DM' lilerde gelişen ve komplikasyonlardan sorumlu tutulan en önemli faktör olan insülin direncinde iyileşme olmaktadır. Yapılan

çalışmalar düzenli egzersiz ve diyetin, VKİ ve vücut yağ oranında azalma sağladığını ve lipid profilini anlamlı olarak düzelttiğini göstermiştir. Bu çalışmada A, B ve C gruplarında VKİ, AKG, İnsülin, HOMA-IR, HbA_{1c}, Total Kolesterol, Triglicerid, HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleri değerlendirilmiştir. Bu parametrelerden insülin ve HDL-kolesterol dışındakilerin, tedavi sürecindeki seviyeleri A, B ve C gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p<0.01$, Tablo 4.1.).

Hastalarımızda ilk anda tespit edilemeyen komplikasyonlara ait patolojik değişiklikler, 6 aylık dönem sonunda tespit edilmiştir. Komplikasyonların sorgulanmasında tüm hastalara göz dibi muayenesi yapılmış, duyu fonksiyon kaybı sorgulanmış, üriner albümin ekskresyonu ve glomerüler filtrasyon hızı hesaplanmıştır. Çalışmamız sonucunda 1 hastada retinopati (minimal mikroanevrizma), 3 hastada nöropati (eldiven-çorap tarzı duyu kaybı) ve 23 hastada evre 1 nefropati (mikroalbuminüri yokluğu, GFR artışı) tespit edilmiştir. Evre 1 nefropati genellikle kısa sürede ortaya çıkan renal hipertrofi ve hiperfiltrasyonun olduğu, glomerüler filtrasyon hızının (GFR) % 20-40 oranında arttığı dönemdir. Tedaviyle glisemik kontrolün sağlanması sonucu geri dönüşümlü olan evredir. Bu evrede mikroalbuminüri henüz gelişmemiştir. Bazı diyabetik vakalarda kan glukoz seviyeleri kontrol altına alınmış olmasına rağmen diyabete bağlı komplikasyon gelişimi önlenememektedir. Bu durum glisemik hafıza teorisi ile açıklanmaktadır. Bu teoriye göre normoglisemik dönemlerde bile hipergliseminin neden olduğu mikrovasküler değişiklikler devam etmekte, hatta hızlanabilmektedir⁽¹⁰¹⁾.

Kan şekeri seviyeleri iyi kontrol edilmiş hastalarda diyabetin sebep olduğu komplikasyonlar çok daha az sıklıkta ve daha az şiddette ortaya çıktığı için hasta eğitimi, hastanın durumu hakkındaki bilgisi ve kendi hastalığı ile ilgilenmesi hayati önem taşımaktadır. Çalışmaya dahil edildiklerinden itibaren hastaların hepsi biguanid grubu ilaç kullanmaya başlamışlardır. Biguanid grubu ilaçlar hepatik glukoneogenezi baskılayarak hiperglisemiyi önlemektedirler. Bu etkiyi AMPK (AMP activated protein kinaz)' yı aktive ederek göstermektedir. AMPK, hepatik glukoneogenez enzimleri olan PEP karboksikinaz ve G-6Paz' ın ekspresyonunu inhibe eden nükleer reseptörlerin ekspresyonunu artırmaktadır. Bu şekilde hepatik glukoneogenezi inhibe ederler, insülin duyarlılığını artırarak periferik glukoz kullanımını ve yağ asidi oksidasyonunu artırır. Yalnızca endojen insülin varlığında etkilidirler. AMPK ayrıca GLUT-4' ün plazma

membranına uygun yerleşimini sağlayarak insülinin bağımsız glukoz alımına neden olmaktadır.

Hastalarımızın hepsi tanı aldıkları andan itibaren ilaç kullanmaya başlamıştı. Diyet ve egzersiz uygulaması ise düzenli değildi. AKG ve HbA_{1c} düzeyleri tanı konulduğundan itibaren ilaç tedavisi alan hastalarda 6. ayın sonunda başlangıçtaki seviyelerine yakın seviyelerde tespit edilmiş olup, istatistiksel olarak anlamlı bir değişim yoktur ($p>0.05$, Tablo 4.1.). Hastaların HbA_{1c} düzeyleri A grubunda 7.8 ± 1.9 , B grubunda 7.0 ± 1.2 , C grubunda ise 7.2 ± 1.1 dir. Bu çalışmadaki HbA_{1c} düzeyleri IDF ve ADA' nın DM' de komplikasyon gelişiminin önlenmesi için uygun gördüğü en yüksek HbA_{1c} düzeylerinin üzerindedir. HDL-kolesterolde anlamlı bir artış olmakla birlikte diyet ve egzersiz düzenli olarak uygulanmadığından VKİ' nde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma yoktur ($p>0.05$, Tablo 4.1.). HDL-kolesterol ve HbA_{1c} A ve C grubu ölçümlerde pozitif korelasyon göstermiştir ve bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.0$, Tablo 4.2. ve Tablo 4.4.). HDL-kolesterolde artış olması durumunda hiperglisemik durumunda düzelmesi beklenir. Bu çalışmadaki korelasyonu değerlendirirken hastaların oral antidiyabetik almalarına rağmen ilaç, diyet ve egzersizin DM' nin tam kontrolünü sağlamakta yetersiz kalabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Nitekim hastaların glisemik durumlarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmamasına rağmen HDL-kolesteroldeki istatistiksel olarak anlamlı kabul edilen ancak çok düşük olan artış olması sonucu bu iki parametre arasındaki ilişkinin pozitif korelasyon olarak değerlendirilmesiyle açıklanabilir.

Uzun süreli olarak HbA_{1c} düzeylerinin IDF' ye göre 6.5 , ADA' ya göre 7 olması sonucu mikrovasküler komplikasyonlar retinopati, nöropati ve nefropati $50-70$ oranında azaldığı ileri sürülmektedir. Bu düzey makrovasküler komplikasyonlar içinde önemlidir ⁽²⁰¹⁾.

Bu çalışmada hastaların insülin seviyeleri başlangıçta, 3. ve 6. aylık tedavi sonrasında sırasıyla 10.4 ± 6.3 μ U/L, 12.3 ± 6.5 μ U/L ve 17.7 ± 10.9 μ U/L olarak bulunmuştur. Bu artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.01$, Tablo 4.1.). Bu değerler sağlıklı kişilerdeki insülin referans seviyelerinden yüksek olmamasına rağmen kan glukoz konsantrasyonunun ve/veya glukoz toleransının bozulmuş olmasına bağlı DM tanısı almış olmaları, hastalarda insüline karşı direnç gelişmekte olduğuna işaret etmektedir.

İnsülin direnci ise HOMA-IR metodu (açlık insülini(μ U/mL) $\times$ açlık glukozu (mmol/L)/22.5) ile hesaplanmaktadır. Bu çalışmada HOMA-IR değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmıştır ($p<0.01$). HOMA-IR >2.5 olanların insülin direnci olduğu ifade edilmektedir. A grubundaki ölçümlerde HOMA-IR değeri 2.5' in üzerinde olan hastaların sayısı 6. ayın sonunda artmıştır.

İnsülin, glukozun hücrelere girişini düzenleyen en önemli hormondur. Tip 2 DM insülin direnci veya insülin sekresyon bozukluğuna bağlı olarak artmış plazma glukoz konsantrasyonları ile karakterize metabolik bir bozukluktur.

DM'nin ortaya çıkışı ile ilgili pek çok teori ileri sürülmektedir. Bunlardan en yaygın olarak ifade edileni obezite ve buna bağlı insülin direncidir. Obezite ile tip 2 diyabet arasındaki ilişki çok belirgindir. Özellikle tip 2 DM vakalarının %55' inin obez olması⁽²⁰²⁾ ve diyabetik olmayan obezlerin %25' inde DM veya glikoz intoleransının olması diyabet ile obezite arasındaki ilişkiyi kanıtlamaktadır. 1970' li yıllarda Sims ve arkadaşları⁽²⁰³⁾ tip 2 DM ve obezite arasındaki kuvvetli ilişkiyi daha iyi ifade etmek için 'diyabesite' terimini kullanmışlardır. Obezitenin diyabet hastalığı ile bu kadar kuvvetli ilişkili olmasının nedeni hem obezitede hem de diyabette insülin direncinin varlığıdır.

Diyabet, lipid profilini etkilemektedir. Diyabetik dislipideminin karakteristik özelliği serum trigliserid düzeyinde referans değerlere göre artış, HDL-kolesterol düzeyinde referans değerlere göre azalma ve LDL-kolesterol düzeyinde referans değerlere göre artıştır. Toksik triad olarak adlandırılabilir bu diyabetik lipid profili, diyabet aşikar hale gelmeden çok daha önce ortaya çıkmaktadır⁽²⁰⁴⁾. Diyet ve egzersizin özellikle kilo kaybı olanlarda HDL-kolesterol seviyelerini artırdığı; trigliserid, total kolesterol ve LDL-kolesterol seviyelerinde belirgin düşüklüğe neden olduğunu bildiren çalışmalar vardır⁽²⁰⁵⁾.

Beylot ve ark. diyabette serum lipidleri ile ilgili olarak yaptıkları bir çalışmada trigliserid ve total kolesterolün arttığını ve HDL-kolesterolün azaldığını göstermişlerdir⁽²⁰⁶⁾.

Bu çalışmada rutin muayenelerde hastaların lipid profili de değerlendirilmiştir. Hasta grubunun lipid değerlerinin karşılaştırılmasında total kolesterol düzeyleri sağlıklı kişilerin total kolesterol referans değerleri içindeydi, LDL-kolesterol düzeyleri referans değerlere göre artmış ve HDL-kolesterol düzeyleri ise referans değerlere göre düşüktü (Tablo 4.1.). Buna göre A, B ve C gruplarındaki sonuçlar karşılaştırıldığında tedavi

süresince total kolesterol düzeyleri sırasıyla 198.8 ± 42.0 mg/dL, 191.5 ± 46.0 mg/dL ve 193.3 ± 37.6 mg/dL, LDL kolesterol düzeyleri sırasıyla 123.7 ± 33.7 mg/dL, 121.2 ± 39.5 mg/dL ve 120.8 ± 31.2 mg/dL ve HDL kolesterol düzeyleri sırasıyla 44.7 ± 13.9 mg/dL, 43.5 ± 13.1 mg/dL ve 48.6 ± 11.3 mg/dL dir. Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesinde HDL-kolesterol dışındakilerin tedavi sürecindeki değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$, Tablo 4.1.).

Yağ dokusu vücutta en büyük enerji deposudur ve enerjinin yağ hücresinde depolanması ve salgılanması hormonal sinyallerle kontrol edilmektedir. Yağ hücresinden adiponektin, leptin, TNF- α , IL-6, PAI-1 gibi çok sayıda madde salgılanmaktadır. Yağ dokusunun tip 2 DM' deki metabolik bozukluklara önemli katkısı vardır. İnsülin direncinin yağ dokusunda da oluşması hormona duyarlı lipaz enzimi üzerine insülinin inhibitör etkisinin azalmasına neden olur. Bu durumda enzimin etkisiyle trigliseridler parçalanır, gliserol ve serbest yağ asitleri oluşur. Yükselmiş yağ asitleri düzeyi kas ve karaciğer dokusunda insülin direncine katkıda bulunur. Ayrıca yağ dokusu adipokinler adı verilen faktörleri salgılar. Adipositlerden üretilen ve sekrete edilen adipokinler iskelet kasında ve yağ asidi metabolizmasında önemli rol oynamaktadırlar. Bu etkiyi yağ asidi oksidasyonu ve glukoz alımını stimüle ederek, kaslarda lipid birikimini önleyerek ve insülin duyarlılığını etkileyerek yapmaktadır^(177,207).

Bu bakımdan çalışma grubumuzda adiponektin, leptin, PAI-1, TNF- α , IL-6 gibi adipositokinlerin düzeyleri ölçülmüştür.

Grupların adiponektin düzeyleri A grubunda 24.1 ± 21.8 ng/mL, B grubunda 25.1 ± 17.7 ng/mL ve C grubunda 12.6 ± 11.5 ng/mL dir. Adiponektin düzeylerinin istatistiksel değerlendirmesinde başlangıçtaki adiponektin düzeylerinin tedavi süresince azaldığını ve bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu görülmüştür ($p < 0.05$, Tablo 4.1.).

İlk kez 1996 yılında adipoz dokuya spesifik kollajen benzeri molekül adıyla tanımlanmış olan adiponektin⁽¹⁶³⁾ antiaterojenik ve antidiyabetojenik etkilere sahiptir. Salınımı insülin tarafından düzenlenmektedir ve insülin duyarlılığını artırıcı etkiye sahiptir. Bu etkisini karaciğerde glukoneogenetik enzim üretimini artırarak ve endojen glukoz üretim hızını azaltarak etki göstermektedir. Bu etki periferik glukoz alımı etkilenmeden sağlanmaktadır⁽²⁰⁸⁾. Adiponektin, yağ asidi oksidasyonunu stimüle eder,

trigliserid düzeylerini düşürür ve insülin duyarlılığını artırır. Ayrıca TNF- α ekspresyonunu da azaltarak TNF- α 'nın indüklediği hücre adezyonunu doz bağımlı olarak inhibe eder⁽²⁰⁹⁾.

Hotta ve ark. maymunlarda insülin direnci ve adiponektin düzeylerinin ilişkisine baktıkları çalışmada obesitenin erken dönemlerinde ve daha sonra gelişen tip 2 DM' de adiponektin seviyelerinin düştüğünü ve düşük plazma adiponektinin insülinle uyarılan periferik glukoz alımını azalttığını ileri sürmüşlerdir. Ayrıca adiponektin konsantrasyonlarındaki bu düşüşün insülin direnci ile de paralellik gösterdiğini bulmuşlardır⁽²¹⁰⁾.

Hotta ve ark. diyabetik ve non-diyabetiklerde kilo kaybının adiponektin, leptin ve VKİ'nde oluşturduğu değişiklikleri araştırdıkları başka bir çalışmada her iki grupta da adiponektin düzeylerinin kilo kaybı ile birlikte arttığını, leptin düzeylerinin azaldığını ve VKİ'nin azaldığını bulmuşlardır. Ancak gruplar arasında bu değişikliklerin karşılaştırılmasında diyabetik grupta adiponektin düzeylerindeki artışın ve leptin düzeylerindeki azalmanın, non-diyabetik gruptaki adiponektin düzeylerinde artış ve leptin düzeylerinde azalmadan istatistiksel olarak daha az anlamlı olduğunu bulmuşlardır. Yani non-diyabetiklerde kilo kaybı adiponektin ve leptin düzeylerini diyabetiklere göre daha fazla etkilemektedir⁽¹⁷⁵⁾.

Schulze ve ark. 741 tip 2 DM' li hastada yaptığı 'The Health Professionals Follow-up Study' olarak adlandırılan çalışmada yüksek adiponektin seviyelerinin; ileri yaş, artmış fiziksel aktivite ve yüksek alkol tüketimi ve düşük VKİ ile birlikteliği saptanmıştır. Ayrıca adiponektinin HDL ve LDL kolesterolle doğru orantılıyken HbA_{1c} ve trigliseridle ters orantılı olduğu bulunmuştur⁽²¹¹⁾.

Stejkal ve ark. 'Tip 2 diyabetes mellituslu kişilerde metabolik kontrol kriteri olarak adiponektin düzeyleri' adlı çalışmada 109 tip 2 DM' li hasta değerlendirilmiştir. Değerlendirme de adiponektin seviyelerinin VKİ, AKG, trigliserid, HbA_{1c} ile ters; HDL ile doğru orantılı olduğunu bulmuşlardır. Çalışma sonucunda tip 2 DM' li hastaların aterosklerotik hastalık için yüksek risk taşıyan gruptan daha düşük adiponektin seviyelerine sahip olduğunu ve iyi glisemik kontrol yapılan hastaların daha yüksek adiponektin seviyelerine sahip olduklarını bulmuşlardır. Bu durumu adiponektinin metabolik kontrol ve aterosklerotik risk açısından iyi bir belirteç olmasıyla yorumlamışlardır⁽²¹²⁾.

B ve C grubu ölçümlerde hastaların adiponektin seviyeleri, TNF- α seviyeleri ve IL-6 seviyeleri ile negatif korelasyon göstermektedir (Tablo 4.3.). Antiinflamatuvar ve antidiyabetojenik etkilerinden dolayı adiponektinin azalması diyabet için kötü prognostik faktördür. Adipoziteye bağlı olarak artan yağ dokusundan sitokin salınımı artmaktadır. Ayrıca adiponektin TNF- α ' yı inhibe ettiğinden adiponektinin azalması dolayısıyla inhibitör etkisinin ortadan kalkmasına bağlı olarak TNF- α seviyelerinin arttığı göz önünde bulundurulmalıdır. Adiponektin düzeyleri ile daha önceki çalışmalarda korelasyon gösterdiği tesbit edilmiş olan VKİ, AKG, HbA_{1c}, total kolesterol, trigliserid, HDL ve LDL kolesterol düzeyleri arasında bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Bu çalışmada başlangıçtaki leptin düzeyleri 6 ay sonunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmıştır ($p<0.01$, Tablo 4.1.). Leptin düzeyleri A grubunda 3.4 ± 3.1 ng/mL, B grubunda 4.1 ± 2.5 ng/mL ve C grubunda ise 6.6 ± 5.5 ng/mL dir.

Leptin, matür adipositlerden sekrete edilen diğer bir adipokindir ve hipotalamik Nöropeptit-Y üzerine feed-back inhibisyon etki ile iştahı azaltır, sempatik sinir sistemini aktive eder ve enerji harcanmasında artışa neden olur⁽¹⁵¹⁾. Artmış leptin seviyelerinin beyinde oluşturduğu sinyal, iştahı ve enerji ihtiyacını azaltarak kişinin obeziteden korunmasına yardım eder. Başlangıçta sentez ve salınımına insülinin aracılık etmektedir. Doygunluk hormonu olarak kabul edilen leptinin yükselmesine *invivo* çalışmalarda insülinin akut bir etkisinin olmadığı⁽²¹³⁾, sadece yüksek insülin seviyelerinin leptin konsantrasyonunu belirgin şekilde arttırdığı gösterilmiştir⁽²¹⁴⁾. Leptinin kan konsantrasyonu, vücuttaki yağ miktarı ile doğru orantılıdır. Kadınlarda yağ oranının erkeklere göre daha fazla olması ve testosteron olmaması nedeniyle inhibitör etkinin olmayışı leptin seviyesini artırmaktadır⁽²¹⁵⁾.

Glukokortikoidler, ob gen ekspresyonunu artırarak leptin üretimini uyarmaktadır. Yılmaz ve ark., obez ve zayıf ratlarda yaptıkları bir çalışmada, obez ratlarda leptin seviyelerinin zayıf ratlara göre daha yüksek olduğunu, adrenalektominin ise adipoz dokuyu azaltarak serum leptin seviyesini azalttığını bulmuşlardır. Adrenalektominin diğer bir etkisinin de lipogenezin azalması ve bozulmuş glukoneogenezle glukoz ve trigliserid seviyelerini azaltmasıdır. Bu nedenle adrenalektominin obeziteden koruyucu olduğunu ileri sürmektedirler⁽²¹⁶⁾.

McNeely ve ark., Japon kökenli Amerikalılarda tip 2 DM gelişimi için leptin düzeylerinin olası ilişkisini araştırmışlardır. Yaklaşık 5 yıl boyunca gözlem yapılan erkek hastalarda DM gelişenlerde leptin düzeyleri, DM gelişmeyenlerdeki leptin düzeylerine göre anlamlı olarak artmıştır. Diyabet gelişen kadınlarda ise anlamlı fark gözlemlenmemiştir. Bu durumu Japon kökenli Amerikalı erkeklerde leptin düzeylerinin diyabet gelişme riskinde artış ile ilişkili olması olarak açıklamışlardır⁽²¹⁷⁾.

Tip 2 DM’ de serum leptin seviyelerinin artışı insülin direncine neden olmaktadır. Leptin seviyelerinin tip 2 DM’ de artması insülin reseptör substrat (IRS)’ ın fosforilasyonunu stimüle ederek insülin direncine katkıda bulunmaktadır. Çalışmalar kilo kaybı ve açlıkla leptin seviyelerini azalttığını, kilo alımı ve hiperinsülineminin leptin seviyelerini artırdığını ortaya koymaktadır^(146,218). Aynı zamanda bu ilişkinin metabolik sendromda leptinin etkisini açıklaması yönünden önemi vardır.

İnsanlarda leptinin yokluğu veya leptine karşı direnç gelişmesi obeziteyle sonuçlanmaktadır. Leptinin obeziteyle olan ilişkisi pek çok çalışmada leptin seviyeleri ile VKİ arasında korelasyon değerlendirilmesiyle gösterilmiştir⁽²¹⁹⁾. Diyabetlilerde leptin seviyeleri artmış olmasına rağmen VKİ’ nde bir artış vardır. Bu durum leptin direnci olarak ifade edilir. Leptin direnci durumunda leptin yüksekliğine rağmen kilo artışı ve dolayısıyla VKİ artışı vardır. Bu durum uzun süreli diyabette ortaya çıkabilen bir durum olarak değerlendirilmektedir.

Bu çalışmada leptin seviyeleri ile VKİ arasında A ve C grubu ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($p < 0.05$, Tablo 4.2. ve Tablo 4.4.). Hastaların ilaç kullanımını yanında diyet ve egzersize uyumunun iyi olmaması VKİ’ nde istatistiksel olarak anlamlı bir azalmanın olmamasıyla sonuçlanmıştır. Buna karşılık leptin düzeyleri artmıştır. Bu durum daha önceki yayınlarda da belirtildiği gibi leptin direnci ile açıklanabilir. Leptine reseptör düzeyinde bir defektten dolayı yanıtızsızlık leptin artışına, buna karşılık leptine yanıtızsızlık nedeniyle iştahın baskılanamaması nedeniyle de kilo artışına sebep olmasıyla açıklanabilir.

Lee ve ark., yapmış oldukları çalışmada artmış VKİ’ nin yükselmiş leptin ve azalmış adiponektin konsantrasyonu ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir. Aynı çalışmada leptin konsantrasyonunun obezite ile pozitif korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır⁽²²⁰⁾. Zimmet ve ark., tarafından yapılan başka bir çalışmada da leptin düzeyleri ile VKİ ve abdominal obezite arasında pozitif korelasyon bulunmuştur⁽²²¹⁾.

Ouchi ve ark., adiponektin düzeyleri ile leptin direncinin korelasyon gösterdiğini ve hiperleptinemi ve leptin direncinin adipoz dokudan adiponektin sentezini inhibe ettiğini ileri sürmektedirler⁽²²²⁾. Hotta ve ark., tip 2 DM' nin progresyonu ile leptin seviyelerindeki artışın ve adiponektin seviyelerinde azalmanın paralellik gösterdiğini rapor etmişlerdir⁽²¹⁰⁾.

Bu çalışmada bir çok yayının aksine leptin düzeyleri ile adiponektin düzeyleri arasında B grubu ölçümlerde pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir. Çalışmada leptin ve adiponektin seviyeleri arasında A ve C gruplarında korelasyon yokken B grubunda pozitif korelasyon olması; leptin seviyelerinin A, B ve C gruplarında artmasına karşılık adiponektin seviyelerinin B grubunda artması ancak C grubunda azalması ve bu azalmanın A ve C grubunda istatistiksel olarak anlamlı olması ile izah edilebilir.

Aşırı adiposite (yağ kitlesinde artış) insülin direnci ve tip 2 DM gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Ancak yağ dokusunun insülin direncini etkilemesi mekanizması yeterince açık değildir. Adipoz dokudan salınan TNF- α insülin direnciyle ilişkisi en çok tanımlanan inflamatuvar sitokindir. TNF- α , adiponektinin etkilerini antagonize ederek ve insülin reseptör tirozin kinazı baskılayarak insülin direncine neden olur⁽⁴⁵⁾.

Bu çalışmada TNF- α düzeyleri A, B ve C gruplarında sırasıyla 4.2 ± 3.4 pg/mL, 5.6 ± 4.1 pg/mL ve 14.8 ± 8.5 pg/mL dir. TNF- α düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmıştır ($p < 0.001$, Tablo 4.1.). TNF- α ve IL-6 gibi sitokinler inflamasyonda ve konağın hasara karşı yanıtında rol alırlar. Bu sitokinlerin üretimi akut faz yanıtına neden olmaktadır. Tüm bunlar düşük dereceli bir sistemik inflamasyona yol açmaktadır. Bu parametrelerin hiçbiri direkt olarak insülin direncine neden olmazlar. Ancak adezyon moleküllerinin (E-selektin, ICAM-1, VCAM-1) endotelial üretimini artırırılar. TNF- α düzeylerinin artması yüksek glukoz konsantrasyonu sonucu oluşan glikasyon ürünlerinin NF- κ B' yi aktive etmesi sonucu proinflamatuvar/prokoagülan proteinlerin üretiminin artması ile açıklanabilir. Ayrıca TNF- α ve IL-6 gibi sitokinler yağ dokusundan salınan ve insülin direncinde rol oynayan sitokinlerdir. Bu çalışmada TNF- α ve IL-6 seviyeleri B ve C grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyon göstermiştir ($p < 0.01$, Tablo 4.3. ve Tablo 4.4.).

TNF- α , yağ dokusundan derive olmaktadır, yağ hücrelerinde katabolik etkileri vardır. İnsülin sinyal kaskadına direkt etkilidir ve GLUT-4 gen ekspresyonunu inhibe

etmektedir. Obez ratlarda TNF- α 'nın etkilerinin nötralize edilmesi periferik glukoz alımını arttırmaktadır⁽¹⁸³⁾.

Hasegawa ve ark., normal ratlarla karşılaştırıldığında diyabetik ratlarda TNF- α mRNA üretiminin önemli derecede arttığını bulmuşlardır. Bu artışın diyabet geliştikten birkaç hafta sonra (24 ve 52. haftalar) olduğunu ileri sürmüşlerdir⁽²²³⁾. Ancak daha yakın zamanlarda yapılan başka bir çalışmada DiPetrillo ve ark., TNF- α mRNA seviyelerindeki artışın daha kısa sürede olduğunu hatta kontrol grubu ile karşılaştırıldığında diyabet oluşturulmuş ratlarda diyabet gelişmeden 1 hafta önce arttığını bulmuşlardır⁽²²⁴⁾.

Frank B. Hu ve ark., diyabetik kadınlarda yaptıkları bir çalışmada, yükselmiş IL-6 ve TNF- α gibi adiposit sitokinleri seviyeleri ile tip 2 DM insidansı riskinin ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir. Ayrıca diyabetik kadınlarda IL-6, TNF- α , CRP, E-selektin, ICAM-1, VCAM-1 düzeylerinin diyabetik olmayanlara göre anlamlı olarak artmış olduğunu bulmuşlardır⁽²²⁵⁾.

Hotamışlıgil ve ark., yaptıkları bir çalışmada TNF- α 'nın obeziteye bağlı gelişen insülin direnci ve tip 2 DM' de önemli bir rol oynadığını ileri süren bulgular elde etmişlerdir. Obezlerde yağ dokusundan TNF- α 'nın ekspresyonu artmıştır. Aynı zamanda TNF- α 'nın nötralizasyonunun kas ve yağ dokusunda insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesini artırmak suretiyle insülin duyarlılığını düzelttiğini ileri süren çalışmalar vardır. TNF- α , insülin reseptörünün β zincirindeki ve IRS-1' deki insülin aracılı tirozin fosforilasyonunun kuvvetli bir inhibitörüdür. Bu şekilde TNF- α tip 2 DM' de en çok suçlanan faktör olan insülin direncinde önemli bir rol oynamaktadır⁽¹⁷⁶⁾.

Tüm bu yayınlara karşılık Mysliwska ve ark., yaptıkları başka bir çalışmada da TNF- α düzeylerinin yüksek olduğu diyabetiklerde diyabet kontrolünün daha iyi olduğunu ve diyabet komplikasyonlarının daha az olduğunu rapor etmişlerdir⁽²²⁶⁾.

Tip 2 DM ve diyabete bağlı mikrovasküler komplikasyonların gelişiminde TNF- α 'nın büyümeyi uyarma, sitotoksikite ve anjiogenez gibi önemli fonksiyonları vardır. Ayrıca IL-1, IL-6 ve TNF- α 'nın santral inflamatuvar sitokinler olduğu ve diyabetik hastalarda ki miktarlarının artan komplikasyonlarla ilişkili olduğu belirtilmiştir⁽²²⁷⁾. Tip 2 DM' de bir komplikasyon olan diyabetik retinopatide TNF- α düzeylerinin artmış olduğu bulunmuştur. TNF- α 'nın retinal neovaskülarizasyonda rol oynadığını ileri süren pek çok çalışma vardır⁽²²⁸⁻²³⁰⁾. Ancak bu mekanizma henüz yeterince açık değildir.

TNF- α düzeyleri diyabetik nefropatide de artmıştır. Wei ve arkadaşlarının makrovasküler komplikasyonu olan diyabetik nefropatili hastaların TNF- α düzeyleri, makrovasküler komplikasyonu olmayan diyabetik nefropatililerden daha yüksek olduğu bulunmuştur⁽²³¹⁾. Başka bir çalışmada da tip 2 DM' lilerde yüksek TNF- α düzeylerinin mikroalbüminüri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir⁽²³²⁾.

TNF- α düzeyleri cinsiyete bağlı olarak artış gösterebilmektedir. Pfeiffer ve ark., yaptıkları çalışmada özellikle TNF- α düzeylerinin erkek diyabetiklerde kadın diyabetiklere göre artmış olduğunu ileri sürmüşlerdir⁽²³³⁾. Yaptığımız çalışmada TNF- α düzeylerinde, erkek ve kadın diyabetikler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Bu çalışmada B grubu örneklerde TNF- α düzeyleri trigliserid düzeyleri ile korelasyon göstermektedir ($p < 0.05$, Tablo 4.3.). IL-6 ve TNF- α düzeyleri ile VKİ' lerinin anlamlı bir istatistiksel ilişkisi ise yoktur ($p > 0.05$, Tablo 4.4.). Diyabetik retinopati ile TNF- α düzeylerinin ilişkisini açıklayan pek çok yayın vardır. Bizim çalışmamızda 1 retinopatili olgu tespit edilmiştir. Bu olgunun TNF- α düzeyi, retinopati olmayan olguların TNF- α düzeylerinin ortalaması ile karşılaştırıldığında; A ve B grubunda ortalama ile benzer olup, C grubunda retinopati olmayan olguların TNF- α düzeylerinin ortalamasına göre daha düşüktür. Bu çalışmada retinopati ile TNF- α ilişkisini değerlendirebilmek için daha fazla sayıda retinopatili olgu ile çalışmak gerekmektedir. Nefropatililerde ise birçok yayında olduğu gibi TNF- α düzeyleri artmıştı. Bu durum glikasyonla birlikte artan inflamatuvar yanıtın proinflamatuvar sitokinleri uyarması ile açıklanabilir.

IL-6 ve TNF- α gibi sitokinlerin endotelial adezyon moleküllerinin kemotaksisi ile inflamasyonun başlatılması ve idame ettirilmesinde önemli etkileri vardır. Bu özelliklerinden dolayı diyabetik nefropatinin gelişmesinde ve diyabetin tüm komplikasyonlarında bu mediyatörlerin aracı ve düzenleyici olarak rol oynamaktadırlar⁽²³⁴⁾. Dalla Vestra ve ark. Tip 2 diyabetik nefropatili hastalarda akut faz yanıtına baktıkları çalışmada CRP, fibrinojen ve IL-6 gibi sitokinlerin anlamlı olarak artmış olduğunu bulmuşlardır⁽²³⁵⁾.

Bu çalışmada hastaların IL-6 seviyeleri A grubunda 6.2 ± 3.6 pg/mL, B grubunda 8.5 ± 5.6 pg/mL ve C grubunda 13.2 ± 7.6 pg/mL dir. Başlangıçta ölçülen IL-6 seviyeleri

tedavi süresince artmış olup, bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$, Tablo 4.1.).

IL-6, biyolojik olarak aktif bir moleküldür. Yalnız adipositlerden değil iskelet kasının kontraksiyonu ile de salınmaktadır. Bastard ve arkadaşları yaptıkları çalışmada IL-6 seviyelerindeki artışın insülin direnci gelişimiyle ilişki olduğunu ileri sürmüşlerdir⁽²³⁶⁾.

Clinton ve ark., yaptıkları çalışmada IL-6' nın endojen ve eksojen yağ asidi oksidasyonunu stimüle ettiğini ve iskelet kası ile yağ asidi metabolizması üzerine insülinin lipojenik etkisini zayıflattığını bulmuşlardır. Ayrıca IL-6 leptin ile birlikte TNF- α ' nın uyardığı DAG sentezini inhibe etmektedir. TNF- α ise DAG havuzundan yağ asidi esterifikasyonunu artırmaktadır⁽²³⁷⁾.

Goldberg çalışmasında IL-6, TNF- α gibi sitokinlerin başlattığı inflamatuvar sürecin tip 1 ve tip 2 DM gelişimiyle ilişkili olduğu göstermiştir. Ayrıca diyabetik nefropati, retinopati ve kardiyovasküler hastalıklar ile artmış IL-6 ve TNF- α düzeylerinin ilişkisi olduğu da ileri sürülmüştür⁽²³⁸⁾.

Pek çok çalışmada IL-6 düzeyleri ile VKİ arasında korelasyon olduğu bulunmuştur. Vgontzas ve arkadaşları yaptıkları çalışmada özellikle postmenopozal kadınlarda IL-6 düzeyleri ile VKİ arasında bir korelasyon olduğunu ve hatta hormon replasman tedavisi ile IL-6 üretiminde bir azalma olması nedeniyle bu korelasyonun kaybolduğunu gözlemlemişlerdir⁽²³⁹⁾.

Bastard ve ark., obez (özellikle abdominal obez, $VKİ>30 \text{ kg/m}^2$) diyabetik ve non-diyabetik kadınlarda yaptıkları çalışmada TNF- α , IL-6, leptin ve diğer inflamatuvar belirteçlerin dolaşımdaki konsantrasyonlarını sağlıklı ve zayıf kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğunu bulmuşlardır⁽²⁴⁰⁾.

Yudkin ve ark., obezlerde subkutan yağ dokusundan IL-6 salınımının arttığını bulmuşlardır. Obez kentli ve obez köylü gruplarda yaptıkları çalışmada VKİ, TNF- α , IL-6 ve leptin seviyelerini ölçmüşler ve sitokinlerin VKİ ile pozitif korelasyonu olduğunu bulmuşlardır. Bugün ki bilgilere göre IL-6 düzeyleri ile insülin direncinin anlamlı bir ilişkisi vardır. Hatta IL-6 seviyesi insülin direncinin dolaşımdaki major belirtecidir⁽²⁴¹⁾.

Mohamed Ali ve ark., yaptıkları başka bir çalışmada ise yağ dokusundan salgılanan IL-6' nın obezitedeki rolünü anlamaya çalışmışlar ve obez bireylerde yağ

dokusundan artmış IL-6 salınımı olduğunu bulmuşlardır. Bu salgı dolaşımdaki bazal IL-6 konsantrasyonunun %25' ini oluşturmaktadır⁽²⁴²⁾.

Bu çalışmada IL-6 düzeyleri ile adiponektin düzeyleri arasında C grubu ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı olan negatif bir korelasyon vardır ($p < 0.05$, Tablo 4.4.). IL-6 adipozitler ve yağ dokusu destek hücrelerini de içeren pek çok dokudan salgılanmaktadır. Obeziteyle birlikte artmış olan yağ dokusundan IL-6 salınımı da artmaktadır. Ancak obez bireylerde yağ hücrelerinden artmış IL-6 salınımının mekanizması henüz açıklanamamıştır. Ayrıca yüksek glukoz konsantrasyonunun NF- κ B aktivasyonuna neden olmasıyla tetiklenen inflamatuvar yanıt ve adiponektin seviyelerinin azalmasına bağlı olarak antiinflamatuvar etkisinin azalması da IL-6 seviyelerinin artmasına sebep olabilir.

Obezite ile sitokinler arasındaki ilişkiye rağmen bu çalışmada IL-6 ve TNF- α düzeyleri ile VKİ' lerinin anlamlı bir istatistiksel ilişkisi tesbit edilmemiştir ($p > 0.05$).

Kern ve ark., yaptıkları çalışmada VKİ $> 30 \text{ kg/m}^2$ olanlarda IL-6 seviyelerinin VKİ $< 25 \text{ kg/m}^2$ olanlarla karşılaştırıldığında daha yüksek olduğunu bulmuşlardır⁽²⁴³⁾.

Evre 1 nefropati böbreklerin hiperfiltrasyonu ve hafif derecede renal hipertrofinin olduğu, tedavi ve iyi glisemik kontrol ile geri dönüşümlü olan evredir. Çalışmamızda 23 hasta GFR değerlerine göre evre 1 diyabetik nefropati olarak değerlendirilmiştir. Bu hastaların IL-6 düzeylerindeki artış nefropati gelişmemiş grupla karşılaştırıldığında daha fazladır. Hastalarda ilaç tedavisi almalarına ve glisemik kontrolleri sağlanmış olmasına rağmen nefropatiye bağlı değişiklikler başlamıştır ve bütün bunlar glikasyonun başlamış olduğunun bir belirtisi olabilir.

Adipoz doku serbest yağ asitleri, sitokinler ve adipokinler gibi pek çok faktörün dışında PAI-1 gibi hemostatik faktörleri de salgılamaktadır. Obez kişilerde yağ hücrelerinin sayısının artışına bağlı olarak gelişen insülin direnci sonucu dolaşıma daha fazla sitokin ve PAI-1 salınmaktadır. Adiponektin salınımı ise azalmaktadır.

Bu çalışmada PAI-1 düzeyleri A, B ve C gruplarında sırasıyla $30.1 \pm 11.3 \text{ ng/mL}$, $27.7 \pm 11.0 \text{ ng/mL}$ ve $22.2 \pm 10.9 \text{ ng/mL}$ olarak ölçülmüştür. PAI-1 düzeylerindeki azalma istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$, Tablo 4.1.). Biguanid grubu oral antidiyabetiklerin PAI-1 düzeylerini azalttığı bilinmektedir. PAI-1 düzeylerindeki azalma hastalarımızın tanı anından itibaren biguanid grubu oral antidiyabetiklerle tedavi edilmeye başlanması ile açıklanabilir.

PAI-1 serin proteaz inhibitörü ailesinin bir üyesidir. Plazminojenden plazmin oluşumunu inhibe ederek koagülasyon ve fibrinoliz dengesini sağlamada önemli rol oynamaktadır. Ayrıca PAI-1' in diyabet insidansı ile kuvvetli ve sürekli bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir⁽²⁴⁴⁾.

PAI-1 düzeylerinin yüksekliğinin diyabete karşı koruyucu olduğu ileri sürülmüştür. Normalde PAI-1 fibrinolizde anahtar bir rol oynamaktadır. Koroner kalp hastalıkları riskinin artmasıyla ilişkilidir ve koroner kalp hastalıklarının tedavisinde kullanılan ilaçlar için önemli bir hedeftir. Tip 2 DM' de ise diyabetik mikrovasküler komplikasyonlarla (özellikle retinopati) ilişkilidir. Brazionis ve ark., PAI-1 düzeylerinin tip 2 DM ve koroner kalp hastalığı ile ilişkisini karşılaştırdıkları çalışmada PAI-1 düzeylerinin diyabetik retinopati ile düşük ama koroner kalp hastalığı ile daha yüksek oranda ilişkili olduğunu ve bu ilişkinin bağımsız olduğunu bulmuşlardır⁽²⁴⁵⁾.

Erem ve ark., tip 2 DM' li ve vasküler komplikasyonu olan hastalarda fibrinojen ve PAI-1 düzeylerini inceledikleri çalışmada hastaların hiperkoagülopatik ve hipofibrinolitik olduklarını bulmuşlardır. Ayrıca nöropati gelişen DM' li hastaların fibrinojen ve PAI-1 düzeylerinin anlamlı olarak arttığını ileri sürmüşlerdir⁽⁹⁾.

Protrombotik ve prokoagülan durumu en iyi gösteren parametreler fibrinojen ve PAI-1' in yüksekliğidir⁽¹⁹⁶⁾. Fibrinolitik sistem, PAI-1' in inaktivasyonu fibrin yıkımını önler. Bu nedenle yüksek PAI-1 düzeyleri tromboz riskini artırır⁽²⁴⁶⁾.

PAI-1 aktivitesi tip 2 diyabette retinal vasküler çap ile kuvvetli ilişkilidir. Bu durumun tip 2 DM' de mikrovasküler hasarda önemli rol oynadığı ileri sürülmektedir⁽²⁴⁷⁾.

Crandall ve ark., tip 2 DM ve obezitenin artmış PAI-1 seviyesi ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca vücut yağ dokusu arttıkça PAI-1 seviyelerinin arttığını ve kilo kaybıyla seviyelerinin normale geldiğini bulmuşlardır⁽²⁰⁰⁾.

PAI-1 azalması ile muhtemelen fibrinolitik sistemin ve beraberinde MMP'nin aktif olduğu düşünülmektedir. Aslında azalmış PAI-1 seviyeleri plazminojen aktivatörünün aktivitesini artırarak, artmış plazmin oluşumuna neden olmaktadır. Artmış plazmin fibrinolitik etki ile doku matriks metalloproteinazlarını (MMP) aktive eder. MMP' da ekstrasellüler matriks yıkımına neden olur⁽¹⁹⁵⁾. Bu etkisiyle diyabetik retinopati ve KAH' da rolü oynadığı düşünülür.

PAI-1 seviyeleri' nin yüksekliği veya düşüklüğünün DM' de kötü prognozla ilişkili olduğunu gösteren bir çok çalışma vardır. Bizim çalışmamızda 1 hastada nonproliferatif retinopatiye rastlanmıştır. Bu olgunun PAI-1 seviyesi zaman içinde azalmıştır ancak PAI-1 seviyeleri, retinopati olmayan olguların PAI-1 seviyelerinin ortalamasına göre biraz daha yüksektir. Nöropati gelişmiş 3 olgunun PAI-1 düzeylerinin ortalaması nöropati gelişmemiş olguların PAI-1 düzeylerinin ortalaması ile karşılaştırılmıştır. PAI-1 düzeyleri nöropati gelişmeyen olgular gibi azalmıştır ancak PAI-1 düzeyleri nöropati gelişmeyenlerden daha düşüktür.

Diyabet hastalığından en çok etkilenen dokular insülininden bağımsız olarak glukoz alımının gerçekleştiği dokulardır. Uzun süre yüksek kan glukozuna maruz kalan dokularda glukoz ile proteinler arasında non-enzimatik glikasyon reaksiyonları sonucu glikasyon ürünleri oluşmaktadır. Minör hemoglobinlerden kromotografik mobilitesinin hızlı olması nedeniyle ayırt edilen HbA_{1c} glikasyonla ilgili bilgi verdiği tesbit edilmiş olan ilk parametredir. Yarı ömrü uzun olan proteinlerle ise daha stabil amadori ürünleri oluşmaktadır. Bu ürünlerden çeşitli reaksiyonlar sonucu ileri glikasyon son ürünleri (AGE) meydana gelmektedir.

AGE, sağlıklı kişilerde de tesbit edilmesine rağmen diyabette, renal yetmezlikte ve yaşlanmayla birlikte artmaktadır. AGE birikimi ile diyabetik retinopati veya renal glomeruloskleroz gibi mikrovasküler komplikasyonlar arasında korelasyon bulunmaktadır. Endotel hücrelerinde AGE' lerin reseptörlerine bağlanması TNF- α , IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu artırmaktadır. Ayrıca AGE' lerin ligandlarına bağlanması NADPH oksidazı uyatarak reaktif oksijen ürünlerinin oluşumuna neden olmaktadır. AGE' ler vasküler matriks hücreleri (endotel, mezengial ve düz kas hücreleri), makrofaj, lenfosit ve nöronlardaki AGE reseptörlerine (RAGE) bağlanmaktadır.

ELISA ile total sRAGE ölçümünde 2 farklı antikor kullanılmaktadır. Total sRAGE ölçümünde dolaşımda bulunan sRAGE' lere karşı oluşan antikorlar ölçülürken, esRAGE ölçümünde esRAGE' in C-terminalindeki 16 amino asitlik dizine karşı oluşan poliklonal antikorlar ölçülmektedir⁽²⁴⁸⁾.

Bu çalışmada A, B ve C grubunda tedavi süresince sRAGE düzeyleri sırasıyla 0.5 ± 0.3 ng/mL, 0.5 ± 0.3 ng/mL ve 0.3 ± 0.1 ng/mL olarak ölçülmüştür. sRAGE düzeylerinin başlangıçtaki değerleri ile 6. ay sonundaki değerleri arasındaki değişim

istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$, Tablo 4.1.). sRAGE düzeyleri için her bir laboratuvarın kendi panelini oluşturması tercih edilse de aynı yöntemle ve aynı kit kullanarak çalışılmış, aynı yaş grubundaki sağlıklı örneklerin sRAGE düzeyleri 0.7 ± 0.2 ng/mL olarak ölçülmüştür. Bu değer bu çalışmadaki sRAGE düzeylerinden daha yüksektir. Yani sRAGE düzeyleri yeni tanı almış tip 2 DM' li hasta grubunda hem başlangıçta hem de 6. ayın sonunda sağlıklı gruba göre daha düşük bulunmuştur. sRAGE' in AGE' nin toksik etkilerine karşı koruyucu etkileri olan bir faktör olduğu düşünüldüğünde sRAGE seviyelerinin azalması tip 2 DM' de komplikasyonların oluşumu için artmış risk ile birlikte olabilir. Çünkü glikasyon sonucu oluşan AGE' ler artan RAGE ekspresyonu ile nötralize edilmektedir. sRAGE konsantrasyonunun azalması artan AGE' leri bağlaması sonucu serbest sRAGE seviyelerinin azalmasıyla veya diyabette AGE' ye karşı yanıtta RAGE ekspresyonunun azalmasıyla açıklanabilir. esRAGE düzeylerinin başlangıçta ve tedavi süresince değişimine bakıldığında A grubunda 0.2 ± 0.08 ng/mL, B grubunda 0.2 ± 0.06 ng/mL ve C grubunda 0.2 ± 0.08 ng/mL dir ve anlamlı bir istatistiksel değişiklik yoktur ($p > 0.05$, Tablo 4.1.). sRAGE ve esRAGE' in konsantrasyonları AGE' nin bağlanması ve uzaklaştırılması için önemlidir. Bu nedenle seviyelerinin DM' de kötü prognozla ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir.

Sakurai ve ark., yaptıkları çalışmada AGE' lerin elimine edilmesinde ve doku hasarı oluşturmasında RAGE' lerin önemli rolü olduğunu ileri sürmektedirler⁽⁷⁷⁾. RAGE molekülünün dolaşımda ve ekstrasellüler alanda bulunan formları olan sRAGE ve esRAGE' in düzeyleri kanser, preeklampsi, kardiyovasküler hastalık, diyabet gibi pek çok hastalıkta önemlidir. Farelerde sRAGE ile AGE ligandlarının bağlanmasının, oluşan doku hasarını bloke ettiği gösterilmiştir. esRAGE, dolaşımdaki AGE' leri bağlar ve onları elimine ederek serum seviyelerini azaltır.

AGE' ler dokuda RAGE ekspresyonunu artırır. RAGE düzeyleri bu nedenle dolaşımdaki AGE' lerle pozitif korelasyon göstermektedir. esRAGE' lerin AGE' lerle etkileşimi yetersiz olursa AGE' ler RAGE' lere bağlanır. sRAGE membrana bağlı olan RAGE molekülünün hücre yüzeyinden ayrılmasıyla oluşurken esRAGE karboksi ucu kesilmiş bir RAGE splice izoformudur ve sRAGE' in küçük bir parçasını oluşturmaktadır⁽²⁴⁹⁾.

RAGE' in AGE ile etkileşimi intrasellüler sinyal iletimi, gen ekspresyonu, proinflamatuvar moleküller ve serbest radikaller oluşturması diyabetik

komplikasyonların patofizyolojisini oluşturmaktadır⁽²⁵⁰⁾. sRAGE ise protektif etkili bir moleküldür⁽¹²⁶⁾. AGE' lerin sRAGE' leri kullanması *invivo* ve *invitro* RAGE molekülünü bloke ederek etkilerini azaltmaktadır⁽¹⁴²⁾.sRAGE, RAGE ile benzer ligandları bağlayarak bu etkiyi göstermektedir. sRAGE' e bağlanan AGE' ler dolaşımdan daha kolaylıkla elimine edilmektedirler. Bu nedenle sRAGE düzeyleri diyabetteki mikro ve makrovasküler komplikasyonların önlenmesinde önemlidir ve seviyelerindeki azalma diyabette kötü prognoz olarak kabul edilmektedir⁽²⁵¹⁾. Ancak sRAGE ve esRAGE' in AGE' lerin toksik etkilerine karşı endojen doku defansında rol alan bir biyobelirteç olabileceği ile ilgili bilgiler henüz yetersizdir.

Sağlıklı kişilerde plazma esRAGE düzeyleri plazma sRAGE düzeylerinden daha düşüktür⁽²⁵²⁾.

Dolaşımdaki esRAGE düzeyleri ve diyabetik komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi gösteren ilgili pek çok çalışmada farklı sonuçlar elde edilmiştir.

Katakami ve ark., tip 1 DM' li 67 hastada esRAGE seviyelerinin non-diyabetiklere göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca esRAGE düzeyleri ile diyabetik komplikasyonlar arasında zıt bir ilişki olduğunu, retinopatili ve retinopatisiz hastalarda esRAGE seviyelerinin farklılık gösterdiğini ileri sürmektedirler. Bu çalışmaya göre retinopati gelişenlerde esRAGE düzeyleri anlamlı olarak daha düşüktür⁽²⁵³⁾.

AGE, diyabette gelişen mikro ve makrovasküler komplikasyonların patofizyolojisinde rol almaktadır. Glikasyon sonucu oluşan ürünlerin reseptörlerine bağlanması endotel aktivasyonuna ve proaterojenik vasküler değişikliklere yol açmaktadır⁽²⁵⁴⁾. Koyama ve ark., diyabetik ve non-diyabetik ateroskerozu olanlarda esRAGE seviyeleriyle ilgili olarak yaptıkları bir çalışmada esRAGE seviyeleriyle ateroskleroz arasında ters bir korelasyon olduğunu bulmuşlardır. Buna göre düşük serum sRAGE düzeylerinin gelecekte metabolik sendrom ve ateroskleroz gelişimiyle ilişkili olduğu öne sürülmüştür⁽²⁵²⁾.

Humpert ve ark., tip 2 DM' li 110 hastada yaptıkları çalışmada sRAGE ve esRAGE' in tip 2 diyabette kardiyovasküler ve metabolik komplikasyonlarla ilişkili belirteçler olduğunu ve bu iki reseptörün pozitif korelasyon gösterdiğini ileri sürmüşlerdir. Ayrıca sRAGE düzeylerinin (esRAGE değil) diyabette gelişen albüminüri ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır⁽²⁵⁵⁾.

Nakamura ve ark., tip 2 DM' li hastalarda yaptıkları bir çalışmada sRAGE düzeylerinin MCP-1 ve TNF- α gibi bazı inflamatuvar belirteçlerle ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Buna göre esRAGE ve sRAGE' in DM' deki rolleri farklıdır ve sRAGE tip 2 DM' deki vasküler hasarı gösteren yeni bir belirteç olabileceğini ileri sürmüşlerdir⁽²⁵⁶⁾.

Gohda ve ark., nefropatisiz, nefropatili ve hemodiyaliz hastasının olduğu 107 tip 2 diyabetli hastada yaptıkları çalışmada serum esRAGE ve AGE düzeylerinin hemodiyaliz alan hasta grubunda diğer gruplarla kıyaslandığında anlamlı oranda yüksek olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca esRAGE düzeylerinin VKİ, kreatinin, HDL-kolesterol ve AGE ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmanın sonucunda esRAGE düzeylerinin ciddi renal bozukluklarla ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir⁽²⁵⁷⁾.

Koyama ve ark., ise 190 normoalbuminürik ve 79 mikroalbuminürik tip 2 DM' li hastada yaptıkları prospektif çalışmada düşük dolaşım esRAGE düzeylerinin nefropatiye gidişin artışı ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir⁽²⁵⁸⁾.

Yine Koyama ve ark., esRAGE düzeylerini diyabetiklerde, non-diyabetiklerle göre anlamlı olarak düşük bulmuşlardır. Ayrıca bu çalışmada esRAGE düzeyleri VKİ, kan basıncı, trigliserid, HbA_{1c} ve insülin direnci gibi metabolik sendrom parametreleri ile negatif korelasyon göstermiştir. Böylece esRAGE'in yalnızca diyabetik mikroanjiopatinin patofizyolojisinde önemli olmadığı aynı zamanda metabolik sendrom ve ateroskleroza karşı potansiyel bir koruyucu faktör olduğu şeklinde yorumlanmıştır⁽²⁵⁹⁾.

Katakami ve ark.'nın tip 1 DM' lilerde yaptıkları çalışmada ilk kez sRAGE ve esRAGE düzeylerinin karşılaştırılması yapılmıştır. sRAGE düzeylerinin tip 1 DM' lilerde sağlıklı gruba karşılaştırıldığında yüksek olduğunu ancak bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bulmuşlardır. Ayrıca esRAGE düzeylerinin de sağlıklı gruba karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük olduğunu tesbit etmişlerdir⁽²⁶⁰⁾. Ayrıca bu çalışmada esRAGE düzeylerinin glisemik kontrol ile ters bir korelasyonu olduğu ancak sRAGE düzeyleri ile herhangi bir korelasyonu olmadığı gösterilmiştir.

Ayrıca esRAGE düzeylerinin azalırken sRAGE düzeylerinin hem tip 1 hem de tip 2 DM' de azalmasından daha ziyade artmış olduğunu bildiren çalışmalar vardır.

Tan ve ark., nefropatili olan tip 2 DM' li hastalarda total sRAGE' in seviyelerini araştırdıkları çalışmada normoalbuminürik, mikroalbuminürik ve proteinürik grupları

karşılaştırmışlar ve proteinüri gelişenlerde sRAGE ve AGE seviyelerinin daha yüksek olduğunu bulmuşlardır⁽²⁶¹⁾.

Challier ve ark., tip 1 DM' lilerde non-diyabetiklerle karşılaştırıldığında sRAGE düzeylerinin daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca sRAGE düzeylerinin diyabetik retinopatilerde daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Ancak DM' de dolaşımdaki sRAGE düzeylerinin artmasının mekanizması hala bilinmemektedir⁽²⁶²⁾.

Nakamura ve ark. ise makrovasküler hastalığı olan 75 tip 2 DM' li hastada sRAGE seviyelerini ölçmüşler ve non-diyabetiklerle karşılaştırıldığında diyabetiklerde sRAGE seviyelerinin anlamlı olarak artmış olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid, kreatinin ve HbA_{1c} ile de anlamlı bir korelasyonu olduğunu bulmuşlardır. Buna göre tip 2 DM' de koroner hastalığın varlığı ile sRAGE düzeylerinin pozitif korelasyon gösterdiğini ileri sürmüşlerdir⁽²⁶³⁾.

Bu çalışmada esRAGE düzeyleri ile sRAGE düzeyleri arasında da B grubu ölçümlerde anlamlı bir pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($p < 0.01$, Tablo 4.2.). esRAGE ve sRAGE düzeyleri glikasyon prosesinin başlamış olduğunun göstergesidir. Yamamoto ve ark., tip 1 DM' li nefropatili ve nefropatisi olmayan hastalar ile sağlıklı kişilerin esRAGE ve sRAGE düzeylerini karşılaştırdıkları çalışmalarında her iki grupta da esRAGE ve sRAGE düzeylerinin pozitif korelasyon gösterdiğini, ancak sağlıklı kişilerdeki korelasyonun diyabetiklerdekine göre istatistiksel olarak daha anlamlı olduğunu bulmuşlardır⁽²⁶⁴⁾. Bu şekilde sRAGE ve esRAGE arasındaki ilişkinin ortaya çıkarılmasıyla pek çok hastalığındaki rollerinin anlaşılması da olasıdır.

RAGE glikasyon ürünlerinin reseptörüdür. HbA_{1c}' de bir glikasyon ürünüdür. Bu çalışmada C grubu ölçümlerde sRAGE ve HbA_{1c} arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir korelasyon vardı ($p < 0.05$, Tablo 4.4.). Aslında glikasyon ürünü olan HbA_{1c} ile AGE reseptörleri arasında pozitif bir ilişkinin olması beklenir. Ama bu durum bu çalışmada glisemik durumun düzeltilememesi nedeniyle HbA_{1c}' ler artmış ve glikasyona bağlı olarak artan AGE' lerin sRAGE' lere bağlanması nedeniyle sRAGE' ler azalmış veya diyabetik durumun kötüleşmesi nedeniyle RAGE oluşumuna yanıtın azalmış olması ile açıklanabilir. Glikasyon, oksidatif hasara neden olmaktadır. Ayrıca AGE ' lerin reseptörlerine bağlanması sonucu NF- κ B aktivasyonu inflamatuvar yanıtı uyarmaktadır. Bu çalışmada B grubu ölçümlerde sRAGE düzeyleri ile TNF- α düzeyleri ve IL-6 düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon ($p < 0.05$, Tablo 4.2.) vardır. Bu durum

glikasyonun neden olduğu inflamatuvar yanıtla açıklanabilir. esRAGE düzeylerinin VKİ, HbA_{1c}, lipid profili, insülin direnci ile anlamlı bir korelasyonu yoktur. 23 hastada evre 1 nefropati tespit edilmiştir. A, B ve C gruplarında nefropati olan ve olmayanların esRAGE düzeylerinin karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır. Ancak nefropatili olguların esRAGE düzeyleri, nefropati olmayan olgulara göre artmıştır. Benzer şekilde sRAGE düzeyleri de karşılaştırılmıştır. sRAGE düzeylerinde de gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmezken nefropatili olguların sRAGE düzeylerinin ortalaması nefropati olmayan olgulara göre yüksek olduğu tespit edilmiştir. 1 olguda retinopati bulunmuştur. Bu olgunun A, B ve C gruplarında esRAGE düzeyi retinopati olmayan olguların ortalaması ile aynıdır. sRAGE düzeyleri ise azalmıştır. Retinopati olmayan olguların A, B ve C gruplarının sRAGE düzeylerinin ortalamasına göre karşılaştırıldığında retinopatili olguda sRAGE düzeyi A grubunda daha yüksek iken B ve C grubunda azalmıştır. Nöropati bulgusu 3 hastada tespit edilmiştir. Bu hastaların esRAGE düzeylerinin ortalamasının nöropati olmayan olguların esRAGE düzeylerinin ortalaması ile karşılaştırılmasında, esRAGE düzeylerinde anlamlı bir istatistiksel farklılık yoktur. sRAGE düzeylerinin karşılaştırılmasında da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşmamıştır.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Yaptığımız çalışmada yeni tanı almış tip 2 DM’li yaş ortalaması 53.9 ± 10.4 olan 30 olguda, diyabetin komplikasyonları ile ilgili olarak AGE reseptörleri(sRAGE, esRAGE), adiponektin, leptin, PAI-1, TNF- α , IL-6 gibi parametrelerin; başlangıçta, 3 ve 6 aylık tedavi dönemlerinin sonundaki değişimleri ve diyabetin takibinde kullanılan rutin parametrelerle karşılaştırması yapılmış ve sonuçlar aşağıdaki gibi özetlenmiştir:

- Vakaların başlangıçtaki AKG ve HbA_{1c} düzeyleri ile 6 aylık tedavi ve gözlem sonrasındaki AKG ve HbA_{1c} düzeyleri değişmemiştir ($p > 0.05$, Tablo 4.1.).
- İnsülin değerleri ve HOMA-IR hesaplaması başlangıçtaki seviyelerine göre 6 aylık tedavi ve gözlem sonrasında artmıştır ($p < 0.01$, Tablo 4.1.).
- Serum adiponektin düzeyleri başlangıçtaki seviyelerine göre azalmıştır ($p < 0.05$, Tablo 4.1.).
- Serum leptin düzeyleri başlangıçta ki seviyelerine göre 6 aylık tedavi sonrasında artmıştır ($p < 0.01$, Tablo 4.1.). Ayrıca leptin düzeyleri ile VKİ pozitif korelasyon göstermektedir.
- TNF- α ve IL-6, başlangıçtaki değerlerine göre 6 aylık tedavi ve gözlem sonrasında artmıştır ($p < 0.001$, Tablo 4.1.). Bu iki sitokinin artışı birbiri ile korele dir. Ayrıca adiponektin seviyeleri ile negatif korelasyon, sRAGE seviyeleri ile pozitif korelasyon göstermektedir.
- Aynı süre içinde PAI-1 düzeyleri başlangıçtaki değerlerine göre azalmıştır ($p < 0.05$, Tablo 4.1.).
- Hastalarda AGE reseptörlerinin düzeylerine bakılarak glikasyon değerlendirilmiştir. Başlangıçta ve 6 aylık tedavi sonrasında sRAGE ve esRAGE’ lerinin değerlendirmesinde sRAGE düzeylerinin azaldığı ($p < 0.05$, Tablo 4.1.), esRAGE düzeylerinin ise değişmediği gözlenmiştir ($p > 0.05$, Tablo 4.1.).

Bu sonuçlara göre DM’ de komplikasyonlar erken dönemlerde de ortaya çıkmaktadır. Erken dönemlerdeki değişiklikler sıklıkla geri döndürülebilir olduğundan DM tanısı almış her hastanın belirlenmiş aralıklarla komplikasyonlar yönünden takip

edilmesi tedavi maliyetini düşürmesi ve hastanın yaşam kalitesini artırması nedeniyle oldukça önemlidir.

DM' de metabolik bozukluğun kontrol altına alınması ve glisemi kontrolünün sağlanması için tek başına ilaç tedavisi yeterli olmamaktadır. Diyet ve egzersizin düzenli olarak uygulanmasıyla mutlak kilo kaybının sağlanması ve insülin ve leptin direncinin önlenmesi gerekmektedir.

Diğer taraftan DM' nin kontrolü için rutinde kullanılan biyokimyasal parametrelerin (AKG, TKG, HbA_{1c}, mikroalbüminüri) ölçülmesi yeterli olmamaktadır. Daha DM tablosu ortaya çıkmadan önce, prediyabet döneminde kan glukozundaki regüle edilmeyen sıçramalar sonucu aslında varolan glikasyon hızlanarak devam etmektedir. Bunun sonucunda zamanla yarılanma ömrü uzun olan proteinlerde glikasyonların ve bunların son ürünlerinin oluşmasına glisemik kontrol sağlansa bile engel olunamamaktadır. Bu yüzden mutlaka tanı konulduğundan itibaren diyabetik hastalar glikasyon yönünden de değerlendirilmelidirler.

DM etiyolojisi, patofizyolojisi bireysel farklılıklar gösteren kronik bir hastalık olduğundan DM ile ilgili çalışmaların sonuçlarından genellemeler yapmak yerine; hastalık sebebi, tutulumu, tedavi şekli, hastalık süresi gibi faktörlerin iyi spesifiye edildiği bu çalışmaya benzer şekilde iyi tasnif edilmiş daha geniş gruplarda ve tedavi süresince daha uzun süreli prospektif değerlendirilmelerin yapılması daha çok bilgi verici olacaktır.

7. KAYNAKLAR

- 1- Koloğlu S. Diabetes Mellitus. In: Endokrinoloji. 1.baskı. Koloğlu S.,ed Medikal Network, 367-386,1996.
- 2- Sodeman WA., Sodeman TM: Sodeman Pathologic Physiology Mechanisms of Disease. Çevirenleri: V. Cesur, N. Kemal. 1. Baskı, Hekimler Birliği Vakfı, Türkiye Klinikleri Yayınevi. 1992 Ankara, Cild 2.
- 3- MacFarlane IA, Bliss M, Jackson JGL, Williams G. The history of diabetes mellitus. In: Textbook of Diabetes. Volume 1. Second Edition. Pickup JC., Williams G., eds. Oxford: Blackwell Science Ltd., 1.1-1.21,1997.
- 4- Ulusal Hastalık Yüğü-Maliyet Etkilik Çalışması, T.C. Sağlık Bakanlığı, 2003
- 5- Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. JCEM 2004;89:2548-54.
- 6- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the Mouse obese gene and its homologue. Nature. 1994;372:425-32
- 7- Saad MF, Riad-Gabriel MG, Khan A, et al. Diurnal and Ultradian Rhythmicity of Plasma Leptin: Effects of Gender and Adiposity. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:453-61.
- 8- Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. The discovery of leptin and its impact in the understanding of obesity. Eur J Endocrinol. 1996;135:649–650.
- 9- Erem C, Hacıhasanoglu A, Celik S, Ovali E, Ersoz HO, Ukinc K, Deger O, Telatar M. Coagulation and fibrinolysis parameters in type 2 diabetic patients with and without diabetic vascular complications. Med Princ Pract. 2005;14(1):22-30.
- 10- 20th World Diabetes Congress, International Diabetes Federations (IDF), 2009, Montreal.
- 11- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. "Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030". Diabetes Care 2004;27 (5): 1047–53.
- 12- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Strategic National Stockpile. June 25, 2008.

- 13-** Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, et al (1998). "Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994". *Diabetes Care* 21 (4): 518–24.
- 14-** Williams G, Pickup John C. *Handbook of Diabetes Mellitus*. Third Edition. Published by Blackwell, 2004; s:13-21.
- 15-** World Health Organization: *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation*. Geneva, 1999.
- 16-** American Diabetes Association. *The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up Report on the Diagnosis of Diabetes Mellitus*. *Diabetes Care* 2003;26:3160-3167.
- 17-** Thomas M. Devlin, *Textbook of Biochemistry With Clinical Correlations*. Six edition. p:90.
- 18-** Koloğlu S. *Temel ve Klinik Endokrinoloji*, Ankara:Med.Network, 1996:336-391.
- 19-** Araz M. *Diabetes Mellitus*. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 15. basım çevrili, çeviri editörü: Sağlık Y. Nobel Tıp Kitabevi, 2004, s: 2109-2141.
- 20-** Yılmaz C., Yılmaz T., İmamoğlu S. *Diabetes 2000*: 13-26, 135-56, İstanbul 2000
- 21-** Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: *Follow up report on the diagnosis of diabetes mellitus*. *Diabetes Care* 2003;26:3160- 3167.
- 22-** Fajans, S.S. *Diabetes Metabol.Rev.* 1989;5:579-606.
- 23-** Santaguida PL, Balion C, Hunt D, Morrison K, Gerstein H, Raina P, Booker L, Yazdi H. *Diagnosis, Prognosis, and Treatment of Impaired Glucose Tolerance and Impaired Fasting Glucose. Summary of Evidence Report/Technology Assessment, No. 128*. Agency for Healthcare Research and Quality.
- 24-** Thomas M.Devlin, *Textbook of Biochemistry With Clinical Correlations*. Six edition. pp: 920.
- 25-** Newgard CB, McGarry JD. "Metabolic coupling factors in pancreatic beta-cell signal transduction". *Annu. Rev. Biochem.* 1995;64: 689–719.
- 26-** Gisela Wilcox. *Insulin and insulin resistance*. *Clin Biochem Rev*, 2005; 26(2): 19–39.

- 27-** İnsan biyokimyası. Onat T, Emerk K, Özmen EY. Palme Yayıncılık. 2.Baskı, 2006
- 28-** Philip Cohen. The twentieth century struggle to decipher insulin signaling. *Molecular Cell Biology*, 2006;7:867-872.
- 29-** White MF, Maron R, Kahn CR. Insulin rapidly stimulates tyrosine phosphorylation of a M, 185,000 protein in intact cells. *Nature* 1985;318:183-186.
- 30-** Feinstein R, Kanety H, Papa MZ, Lunenfeld B, Karasik A. Tumor necrosis factor-alpha suppresses insulin induced tyrosine phosphorylation of IR and its substrates. *J Biol Chem* 1993;268:2605-8.
- 31-** Fantin VR, Lavan BE, Wang Q, et al. Cloning, tissue expression, and chromosomal translocation of the Mouse insulin receptor substrate 4 gene. *Endocrinology* 1999;140:1329-1337.
- 32-** Bjornholm M, He AR, Attersand A, et al. Absence of functional insulin receptor substrate-3 (IRS-3) gene in humans. *Diabetologia* 2003;45:1697-1702.
- 33-** Whitman M., Downes C. P., Keeler M., Keller T. & Cantley L. Type I phosphatidylinositol kinase makes a novel inositol phospholipid, phosphatidylinositol-3- phosphate. *Nature*, 1988;332: 644–646.
- 34-** Traynor-Kaplan, A. E. et al. Transient increase in phosphatidylinositol 3, 4-bisphosphate and phosphatidylinositol trisphosphate during activation of human neutrophils. *J. Biol. Chem.* 264,15668–15673 (1989).
- 35-** Traynor-Kaplan, A. E., Harris, A. L., Thompson, B. L., Taylor, P. & Sklar, L. A. An inositol tetrakisphosphatecontaining phospholipid in activated neutrophils. *Nature* 1988; 334: 353–356.
- 36-** Skolnik E. Y. et al. Cloning of PI3 kinase-associated p85 utilizing a novel method for expression/cloning of target proteins for receptor tyrosine kinases. *Cell* 1991;65: 83–90.
- 37-** Cross D. A., Alessi D. R., Cohen P., Andjelkovich, M. & Hemmings, B. A. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by insulin mediated by protein kinase B. *Nature* 1995;378:785–789.

- 38- Burgering, B. M. & Coffey, P. J. Protein kinase B (c-Akt) in phosphatidylinositol-3-OH kinase signal transduction. *Nature* 1995;376:599–602.
- 39- Franke, T. F. et al. The protein kinase encoded by the Akt proto-oncogene is a target of the PDGF-activated phosphatidylinositol 3-kinase. *Cell*, 1995;81:727–736.
- 40- Alessi, D. R. et al. Characterization of a 3-phosphoinositide-dependent protein kinase which phosphorylates and activates protein kinase B α . *Curr. Biol.* 1997;7:261–269.
- 41- Kim JA, Koh KK, Quon MJ. The union of vascular and metabolic actions of insulin in sickness and in health. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:889-891.
- 42- Klip A, Paquet MR. Glucose transport and glucose transporters in muscle and their metabolic regulation. *Diabetes care* 1990;13:228-243.
- 43- Caro JF, Dohm LG, Pories WJ, et al. Cellular alterations in liver, skeletal muscle, and adipose tissue responsible for insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes Metab Rev* 1989;5:665-689.
- 44- Peraldi P, Spiegelman B. TNF- α and insulin resistance: summary and future prospects. *Mol Cell Biochem* 1998;182:169-175.
- 45- Hotamışlıgil GS. The role of TNF- α and TNF receptors in obesity and insulin resistance. *J Intern Med* 1999;245:621-625.
- 46- Zavaroni I, Bonini L, Fantuzzi M, et al. Hyperinsulinemia, obesity, and syndrome X. *J Intern Med* 1994;235:51-56.
- 47- Adkins-Marshall BA, Myers SR, Hendrick GK, et al. Interaction between insulin and glucose-delivery route in regulation of net hepatic glucose uptake in conscious dog. *Diabetes* 1989;39:87-95..
- 48- Çapoğlu İ. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniğinde 1990-1999 Yılları Arasında Yatan Diyabetik Hastaların Demografik, Klinik ve Ekonomik Özelliklerinin Değerlendirilmesi. Yan dal Uzmanlık Tezi, Erzurum: 2001.
- 49- Başkal N. Diabetes Mellitus'un Sınıflandırılması. İçinde; Koloğlu. Endokrinoloji Temel ve Klinik; Prof Dr. Gürbüz Erdoğan (Editör)., MN Medikal and Nobel. Ankara. 2005: 342-348.

- 50-** Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999;107:450-455.
- 51-** Reaven GM. Banting Lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–1607.
- 52-** Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000;894:1–253.
- 53-** GA Colditz, WC Willett, MJ Stampfer, et al. Weight as a risk factor for clinical diabetes in women. *Am J Epidemiol* 1990;132:501-13.
- 54-** Lam TK, van de Werve G, Giacca A. Free fatty acids increase basal hepatic glucose production and induce hepatic insulin resistance at different sites. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;284:281-90.
- 55-** Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocrin Rev* 2002;23:201-29.
- 56-** Korugan Ü, Altuntas Y, Hekim N. Can insulin mediated suppression of FFA and glycerol be used to evaluate the lipolytic activity during insulin tolerance test. *Diabetologia* 1997; 40: A245.
- 57-** Groop LC, Bonadonna RC, Simonson DC, et al. Effect of insulin on oxidative and non-oxidative pathways of free fatty acid metabolism in human obesity. *Am. J. Physiol.* 1992; 262: 79–84.
- 58-** Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. "The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus". *Lancet* 1 1963;(7285):785–9.
- 59-** Zhou Y-P, Grill VE. Long term exposure of rat pancreatic islets to fatty acids inhibits glucose-induced insulin secretion and biosynthesis through a glucose fatty acid cycle. *J. Clin. Invest* 1994; 93: 870–876.
- 60-** Boden G. Fatty acids and insulin resistance. *Diabetes Care* 1996; 19: 391–395.
- 61-** Howard BV. Lipoprotein metabolism in diabetes. *Cur. Opin. Lipidol* 1994; 5: 216–220.
- 62-** Thies R, Molina JM, Ciavaldi TP, Friedenbergr, Olefsky JM. Insulin receptor autophosphorylation and endogenous substrate phosphorylation human

- adipocytes from control, obese and type 2 diabetes subjects. *Diabetes* 1996; 39: 250–258.
- 63-** Yki-Jarvinen H, Williams G. Insulin resistance in type 2 diabetes. In: Pickup JC, Williams G, Eds. *Textbook of diabetes*. Black well science ltd. Osney Mead, Oxford, UK. 1997; 20: 21–24.
- 64-** Mantzoros CS, Flier js. Insulin resistance: the clinical spectrum. *Advances in Endocrinology and Metabolism*. Mosby-Year Book. 1995;6:193-232.
- 65-** De Fronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes. *Ann. Intern. Med.* 1999;131:281-303.
- 66-** Polonsky KS:Lilly Lecture 1994. The Beta cell in diabetes:from molecular genetics to clinical research. *Diabetes*. 1995;44:705-717.
- 67-** Yki-Jarvinen H. Pathogenesis of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Lancet*. 1994;343:91-95.
- 68-** Matthews DR, Hosker JP, Rudenski A, Turner RC: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-419.
- 69-** Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000;23:57–63.
- 70-** Nolan JJ, Freidenberg G, Henry R, Reichart D. Role of human skeletal muscle insulin receptor kinase in the in vivo insulin dependent diabetes and obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994; 78: 471–477.
- 71-** De Fronzo RA, Bonadona RC, Ferannini E. Pathogenesis of type 2 diabetes in: Alberti KGMM, Zimmet P, De Fronzo RA, Keen H, 40 international textbook of Diabetes mellitus. John Wiley Sons ltd. 1997: 31; 635–689.
- 72-** Zierath JR, Galuska D, Nolte LA, Thore A, Kristensen JS. Effects of glyseamia on glucose transport in isolated skeletal muscle from patients with type 2 diabetes: In vitro reversal of muscular insulin resistance. *Diabetologia* 1994; 37: 270–277.

- 73-**Karsıdag K. İntasellüler glikoz transporterleri ölçüm metodolojisi ve klinik önemi. Kitap: Diabetolojiye Giriş. Editörler: Büyükdevrim S, Yılmaz T, Satman İ, Dinççag N, Karsadag K, Altuntas Y. Fatih ofset. İstanbul 1996; 79–86.
- 74-**Gulli G, Ferranini E, Stern M, De Fronzo RA. The metabolic profile type 2 diabetes is fully established in glucose tolerant offspring of two Mexican-American type 2 diabetes parents. Diabetes 1992; 41: 1575–1586.
- 75-**Şazi İmamoğlu. Diabetes Mellitus 2009. Multidisipliner Yaklaşımla Tanı, Tedavi ve İzlem. 3.Baskı,
- 76-**Tuttle KR, Anderson PW. A novel potential therapy for diabetic nephropathy and vascular complications:protein kinase C beta inhibition. Am J Kidney Dis 2003; 42:456-465.
- 77-**Sakurai S, Yonekura H, Yamamoto Y, et al. The AGE-RAGE system and diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol 2003;14(8 Suppl 3):259-263.
- 78-**DCCT Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. Ann Intern Med 1995;122:561-568.
- 79-**Rahbar S, Blumenfeld O, and Ranney HM. Biochem Biophys Res Commun 1969;36:838-843.
- 80-**Gabbay K, Hyperglycemia, Poliol metabolism, and Complication of Diabetes Mellitus, Annu, rev. Med. 1975;26:521-36.
- 81-**Setter SM. Biochemical Pathways for Microvascular Complications of Diabetes Mellitus. The Annals of Pharmacotherapy. 2003;37(12):1858-1866.
- 82-**YN Şahin, Z Çavuşoğlu, İH Gökhan. Doğa TU Sağlık Bilimleri D.13.03.1989. Sorbitol metabolik yolu ve klinik önemi. İnsan Biyokimyası pp:285.
- 83-**Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. Insights review article. Nature.2001;(414):813-820.
- 84-**Maritim AC, Sanders RA, Watkins III JB. Diabetes, oxidative stress and antioxidants: Review. Journal of Biochemical and Molecular Toxicology 2003;17(1): 4-38.
- 85-**Sacks DB: Diabetes Mellitus. In: Burtis CA, Ashwood ER, (Ed). Tietz Textbook of clinical chemistry. Philadelphia: WB Saunders Co: 766-776, 1999.

- 86-** Cameron NE, Cotter MA. Neurovascular dysfunction in diabetic rats: potential contribution of autooxidation and free radicals examined using transition metal chelating agents. *Journal of Clinical Investigation*. 1995;96(2), 1159-1163.
- 87-** Cameron NE, Cotter MA. Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetes* 1997;46(Supplement 2), 31-37.
- 88-** Engin A, Altan N. Effects of obstructive jaundice on the antioxidative capacity of human red blood cells. *Hematologia* 2000;30(2): 91-96.
- 89-** Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications: A new perspective on an old paradigm. *Diabetes* 1999;48(1): 1-9.
- 90-** Hamada Y., Araki N., Koh N., Nakamura J., Horuichi S., and Hotta N. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1996, 228,539-543.
- 91-** Takeshi Nishikawa, Diane Edelstein and Michael Brownlee. The missing link: A single unifying mechanism for diabetic complications *Kidney International* 2000;58:26–30.
- 92-** Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England DJ, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA_{1c}:analysis of glucose profiles and HbA_{1c} in diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 2002;25:275-8.
- 93-** Stratton I. M. et al., Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Br. Med. J.*, 2001, 321, 405–412.
- 94-** Sacks DB, Path FR.C. Carbohydrates. In Carl A. Burtis, Edward R. Ashwood, David E. Bruns. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006:837-902.
- 95-** ADA. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2000;23(Suppl 1):32-42.
- 96-** Johnson RN, Metcalf PA, Baker JR. Fructosamine: a new approach to the estimation of serum glycosyl protein. An index of diabetic control. *Clin Chim Acta* 1982;127:87–95.
- 97-** Jury DR, Dunn PJ. Laboratory Assessment of a commercial kit for measuring fructosamine in serum. *Clin Chem* 1987; 33: 158-161.

- 98- Gillery P, Monboisse JC, Maquart FX, Borel JP. Glycation of proteins as a source of superoxide. *Diabetes* 1988;14(1):1114-1120.
- 99- Susic D, Varagic J, Ahn J, Frohlich ED. Crosslink breakers: a new approach to cardiovascular therapy. *Curr Opin Cardiol* 2004; 19:336-340.
- 100- Ziemann SJ, Kass DA. Advanced glycation endproduct crosslinking in the cardiovascular system: potential therapeutic target for cardiovascular disease. *Drugs* 2004;64:459-470.
- 101- Brownlee M. Advanced glycosylation in diabetes and aging. *Annu. Rev. Med.* 1995;46:223-234.
- 102- Brownlee M: Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001;414:813-820.
- 103- Schmidt AN, Yan SD, Yan SF, Stern D. The multiligand receptor RAGE as a progression factor amplifying immune and inflammatory responses. *J Clin Invest.* 2001;108(7):949-955.
- 104- Bierhaus A, Chevion S, Chevion M et al. Advanced glycation end product-induced activation of NF-kappaB is suppressed by alpha-lipoic acid in cultured endothelial cells. *Diabetes* 1997;46(9):1481-1490.
- 105- Eidland A, Sebekova K, Schinzel R (2001) Advanced glycation end products and the progressive course of renal disease. *American Journal of Kidney Diseases* 38 (4):100-106.
- 106- Way KJ, Katai N, King GL. Protein kinase C and the development of diabetic vascular complications. *Diabetic Medicine* 2001;18 (12), 945-959.
- 107- Brownlee M: Glycation and Diabetic Complications. *Diabetes* 43: 836-841, 1994.
- 108- Gedik O: Diabetes Mellitus'un Patogenezi, Komplikasyonları: Endokrinoloji Temel ve Klinik. İkinci baskı. Kologlu S (ed). Medikal & Nobel, Ankara, 2005, S: 342-367.
- 109- Giardino I, Fard AK, Hatchell DL, Brownlee M. Amino guanidine inhibits reactive oxygen species formation, lipid peroxidation and oxidant-induced apoptosis. *Diabetes* 1998;47(7): 1114- 1120.
- 110- Lo TW, Westwood ME, McLellan AC, Selwood T, Thornalley PJ. Binding and modification of proteins by methylglyoxal under physiological

- conditions. A kinetic and mechanistic study with *N* alphaacetylarginine, *N* alpha-acetylcysteine, and *N* alpha-acetyllysine, and bovine serum albumin. *J Biol Chem* 1994;269:32299–305.
- 111- Frye EB, Degenhardt TP, Thorpe SR, Baynes JW. Role of the Maillard reaction in aging of tissue proteins. Advanced glycation end productdependent increase in imidazolium cross-links in human lens proteins. *J Biol Chem* 1998;273:18714–9.
 - 112- Niwa T, Katsuzaki T, Miyazaki S, et al. Immunohistochemical detection of imidazolone, a novel advanced glycation end product, in kidneys and aortas of diabetic patients. *J Clin Invest* 1997;99:1272–80.
 - 113- Dunn JA, Patrick JS, Thorpe SR, Baynes JW. Oxidation of glycated proteins: age-dependent accumulation of N epsilon-(carboxymethyl)lysine in lens proteins. *Biochemistry*. 1989 Nov 28;28(24):9464–9468.
 - 114- Sell, D. R., Carlson, E. C. and Monnier, V. M., Differential effects of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus on pentosidine formation in skin and glomerular basement membrane. *Diabetologia*, 1993; 36:936–941.
 - 115- Bierhaus A, Hofmann MA, Ziegler R, Nawroth PP: AGEs and their interaction with AGE-receptors in vascular disease and diabetes mellitus. I. The AGE concept. 1998; 37: 586–600.
 - 116- Aso Y, Inukai T, Tayama K, Takemura Y. Serum concentrations of advanced glycation endproducts are associated with the development of atherosclerosis as well as diabetic microangiopathy in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2000;37:87–92.
 - 117- Kilhovd BK, Giardino I, Torjesen PA, et al. Increased serum levels of the specific AGE-compound methylglyoxal-derived hydroimidazolone in patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2003;52:163–7.
 - 118- Muller S, Ronfani L, Bianchi ME. Regulated expression and subcellular localization of HMGB1, a chromatin protein with a cytokine function. *J Intern Med* 2004;255:332–43.
 - 119- Scaffidi P, Misteli T, Bianchi ME. Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation. *Nature* 2002;418:191–5.

- 120- Degryse B, Bonaldi T, Scaffidi P, et al. The high mobility group (HMG) boxes of the nuclear protein HMG1 induce chemotaxis and cytoskeleton reorganization in rat smooth muscle cells. *J Cell Biol* 2001;152:1197–206.
- 121- Kalinina N, Agrotis A, Antropova Y, et al. Increased expression of the DNA-binding cytokine HMGB1 in human atherosclerotic lesions: role of activated macrophages and cytokines. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:2320–5.
- 122- Schmidt AM, Vianna M, Gerlach M et al. Isolation and characterization of two binding proteins for advanced glycosylation end products from bovine lung which are present on the endothelial cell surface. *J Biol Chem.* 1992;267:14987–97.
- 123- Tanji N, Markowitz GS, Fu C, et al. Expression of advanced glycation end products and their cellular receptor RAGE in diabetic nephropathy and nondiabetic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1656–66.
- 124- Brett J, Schmidt AM, Yan SD, et al. Survey of the distribution of a newly characterized receptor for advanced glycation end products in tissues. *Am J Pathol* 1993;143:1699–712. Brett, J. et al., *Am. J. Pathol.*, 1993, 143, 1699–1712.
- 125- Neeper M, Schmidt AM, Brett J, Yan SD, Wang F, Pan YC, Elliston K, Stern D, Shaw A. Cloning and expression of a cell surface receptor for advanced glycosylation end products of proteins. *J Biol Chem.* 1992;267:14998–5004.
- 126- Bierhaus A, Humpert PM, Morcos M, Wendt T, Chavakis T, Arnold B, Stern DM, Nawroth PP. Understanding RAGE, the receptor for advanced glycation end products. *J Mol Med.* 2005;83:876–86.
- 127- Hori O, Brett J, Slaterry T, et al. The receptor for advanced glycation end products (RAGE) is a cellular binding site for amphotericin. Mediation of neurite outgrowth and co-expression of RAGE and amphotericin in the developing nervous system. *J Biol Chem* 1995;270:25752–61.
- 128- Barry I. Hudson, Angela M. Carter, Evis Harja, et al. Identification, classification, and expression of RAGE gene splice variants. *The FASEB Journal*; 2008:1572–1580.

- 129- Dattilo BM, Fritz G, Leclerc E, et al. The extracellular region of the receptor for advanced glycation end products is composed of two independent structural units. *Biochemistry* 2007;46:6957-70.
- 130- Schmidt AM, Yan SD, Yan SF, Stern DM. The biology of the receptor for advanced glycation end products and its ligands. *Biochim Biophys Acta* 2000;1498:99-111.
- 131- Yonekura H, Yamamoto Y, Sakurai S, et al. Novel splice variants of the receptor for advanced glycation end-products expressed in human vascular endothelial cells and pericytes, and their putative roles in diabetes-induced vascular injury. *Biochem J* 2003;370:1097– 1109.
- 132- Takeda R, Suzuki E, Satonaka H, et al. Blockade of endogenous cytokines mitigates neointimal formation in obese Zucker rats. *Circulation* 2005;111:1398–406.
- 133- Schmidt AM, Yan SD, Yan SF, Stern DM. The biology of the receptor for advanced glycation end products and its ligands. *Biochim Biophys Acta* 2000;1498:99-111.
- 134- Yan SD, Schmidt AM, Anderson GM, et al. Enhanced cellular oxidant stress by the interaction of advanced glycation end products with their receptors/binding proteins. *J Biol Chem* 1994;269:9889–97.
- 135- Scivittaro V, Ganz MB, Weiss MF. AGE induce oxidative stress and activate protein kinase C-beta(II) in neonatal mesangial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000;278:F676–83.
- 136- Wautier MP, Chappey O, Corda S, et al. Activation of NADPH oxidase by AGE links oxidant stress to altered gene expression via RAGE. *Am J Physiol* 2001; 280:685-694.
- 137- Bierhaus, A., Ritz, E. and Nawroth, R. P., *Nephrol. Dial. Transplant.*,1997, 11, 87–90.
- 138- Katakami N, Matsuhisa M, Kaneto H, et al. Endogenous secretory RAGE but not soluble RAGE is associated with carotid atherosclerosis in type 1 diabetes patients. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2008;5:190-7.
- 139- Falcone C, Emanuele E, D'Angelo A, Buzzzi MP, Belvito C, Cuccia M and Geroldi D: Plasma levels of soluble receptor for advanced glycation end

- products and coronary artery disease in non-diabetic men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25,1032-1037.
- 140-** Emanuele E, D'Angelo A, Tomaino C, Binetti G, Ghidoni R, Politi P, Bernardi L, Maletta R, Bruni AC and Geroldi D: Circulating levels of soluble receptor for advanced glycation end products in Alzheimer disease and vascular dementia. 2005, *Arch Neurol*, Vol. 62, 1734-6.
- 141-** Kalousova M, Hodkova M, Kazderova M, Fialova J, Tesar V, Dusilova-Sulkova S and Zima T: Soluble receptor for advanced glycation end products in patients with decreased renal function. *Am J Kidney Dis*. 2006, 47:406-411.
- 142-** Nawroth P, Bierhaus A, Marrero M, Yamamoto H, Stern DM. Atherosclerosis and restenosis: is there a role for RAGE? *Curr Diab Rep*. 2005;5:11–6.
- 143-** Koyama H., Yamamoto H., Nishizawa Y. Endogenous Secretory RAGE as a Novel Biomarker for Metabolic Syndrome and Cardiovascular Diseases. *Biomarker insights*. 2007;(2):331-9.
- 144-** Shimomura I, Funahashi T, Takahashi M, et al. Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity. *Nat Med*. 1996;2:800-2.
- 145-** Spiegelman BM, Flier JS. Adipogenesis and obesity: rounding out the big Picture. *Cell* 1996;87:377-89.
- 146-** Jequier E. Leptin signaling, adiposity, and energy balance. *Ann N Y Acad Sci* 2002;967:379–88.
- 147-** David L.Nelson, Michael M.Cox, Lehninger *Biyokimyanın İlkeleri*. Palme Yayıncılık 2004: 896-899.
- 148-** Kelesidis T, Mantzoros CS. The emerging role of leptin in humans. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006; 3(3): 239-248.
- 149-** Margetic S, Gazzola C, Pegg G G, Hill R A. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:1407–1433.
- 150-** Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. *Ann Intern Med*. 1999 Apr 20;130(8):671-80.

- 151- Schwartz MW, Seeley RJ. Neuroendocrine responses to starvation and weight loss. *N Engl J Med* 1997; 336: 1802-1811.
- 152- Itateyama E, Chiba S, Sakata T, Yoshimatsu H. Hypothalamic neuronal histamine in genetically obese animals: its implication of leptin action in the brain. *Exp Biol Med (Maywood)* 2003; 228(10): 1132-1137.
- 153- Wilding J, Widdowson P, Williams G. Neurobiology. *Br Med Bull* 1997; 53(2): 286-306.
- 154- Lonnqvist F, Arner P, Nordfors L, et al. Overexpression of the obese (ob) gene in adipose tissue of human obese subjects. *Nat Med* 1995;1:950-3.
- 155- Zimmet P, Hodge A, Nicolson M, et al. Serum leptin concentration, obesity, and insulin resistance in Western Samoans: cross sectional study. *Br Med J* 1996;313:965-9.
- 156- Cohen B, Novick D, Rubinstein M. Modulation of insulin activities by leptin. *Science* 1996;274:1185-1188.
- 157- Wallace AM. Measurement of leptin and leptin binding in the human circulation. *Ann Clin Biochem* 2000; 37: 244- 252.
- 158- Miell JP, Englaro P, Blum WF. Dexamethasone induces an acute and sustained rise in circulating leptin levels in normal human subjects. *Horm Metab Res* 1996; 28: 704- 707.
- 159- Houseknecht KL, Mantzoros CS, Kuliawat R, Hadro E, Flier JS, Kahn BB. Evidence for leptin binding to proteins in serum of rodents and humans: modulation with obesity. *Diabetes*. 1996 Nov;45(11):1638-43.
- 160- Sinha MK, Opentanova I, Ohannesian JP, Becker 3W, Bowsher RR, Stephens TW, Caro F. Evidence of free and bound leptin in human circulation. *J Clin Invest* 1996;98:1277-1282.
- 161- Harvey J, Mc Kenna F, Herson PS, Spanswick D, Ashford LJ. Leptin activates ATP-sensitive potassium channels in the rat insulin-secreting cell line, CRI-G1. *J physiol* 1997; 504: 527-535.
- 162- Tritos NA, Mantzoros CS. Leptin; its role in obesity and beyond. *Diabetologia* 1997; 40: 1371-1379.
- 163- Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific

- collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun*. 1996 Apr 16;221(2):286-9.
- 164-** Maeda K, Okubo K, Shimomura I, et al. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagenlike factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res* 1996;221:286–9.
- 165-** Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257:79–83.
- 166-** Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Feb 13;98(4):2005-10.
- 167-** Combs TP, Berg AH, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J Clin Invest*. 2001 Dec;108(12):1875-81.
- 168-** Anders H. Berg, Terry P. Combs, Xueliang Du, Michael Brownlee & Philipp E. Scherer. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med*. 2001;7(8):947-53.
- 169-** Naoto Kubota, Yasuo Terauchi, Toshimasa Yamauchi, et al. Disruption of Adiponectin Causes Insulin Resistance and Neointimal Formation *J Biol Chem*. 2002;277(29):25863-6.
- 170-** Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med*. 2001;7(8):941-6.
- 171-** Kikuko Hotta, Tohru Funahashi, Yukio Arita, et al. Plasma Concentrations of a Novel, Adipose-Specific Protein, Adiponectin, in Type 2 Diabetic Patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(6):1595-9.
- 172-** Robert S, Lindsay MB, Tohru Funahashi, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet*. 2002 6;360(9326):57-8.

- 173- Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, et al. PPAR gamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 2001; 50: 2094–2099.
- 174- Adamczak M, Wiecek A, Funahashi T, Chudek J, Matsuzawa Y. Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2003; 16: 72–75.
- 175- Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1595-9.
- 176- Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes* 1994;43:1271-8.
- 177- Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med* 2001;7:941-6.
- 178- Beltowski J. Apelin and visfatin; unique beneficial adipokines upregulated in obesity? *Med Sci Monit* 2006;12:112-9.
- 179- Bazzoni F, Beutler B. The tumor necrosis factor ligand and receptor families. *New Engl J Med* 1996;334:1717-25.
- 180- Kulseng B, Vatten L, Espevik T: Soluble tumor necrosis factor receptors in sera from patients with insulin-dependent diabetes mellitus: relations to duration and complications of disease. *Acta Diabetol* 36: 99-105, 1999.
- 181- Tracey KJ, Cerami A: Tumor necrosis factor: a pleiotropic cytokine and therapeutic target. *Annu Rev Med* 1994;45: 491-503.
- 182- Jastwinder K, Sethi and Gökhan S. Hotamisligil. The role of TNF- α in adipocyte metabolism. *Cell and Developmental Biology*, 1999;10:19-29.
- 183- Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;259:87-91.
- 184- Cabellero AE. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease. *Obes Res* 2003;11:1278-89.
- 185- Kristiansen OP, Mandrup-Poulsen T: Interleukin-6 and diabetes: the good, the bad, or the indifferent? *Diabetes* 2005;54:114-124.

- 186- Ohno Y, Aoki N, Nishimura A: In vitro production of interleukin-1, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1072-1077.
- 187- Abbas AK, Lichtman AH, Poper JS. Cytokines. Cellular and Molecular Immunology Philadelphia:WB Saunders Company 1994:240-261.
- 188- Fried SK, Bunkin DA, and Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:847-850.
- 189- Stouthard JC, Romjin JA, Van Der Poll T, et al. Endocrinologic and metabolic effects of interleukin-6 in humans. *Am J Physiol* 1995;268:813-819.
- 190- Kanemaki T, Kitade H, Kaibori M et al. Interleukin-1 beta and interleukin-6 but not tumor necrosis factor alpha, inhibit insulin-stimulated glycogen synthesis in rat hepatocytes. *Hepatology*. 1998;27:1296-1303.
- 191- Czekay RP, Aertgeerts K, Curriden SA, Loskutoff DJ. Plasminogen activator inhibitor-1 detaches cells from extracellular matrices by inactivating integrins. *J Cell Biol* 2003; 160: 781-791.
- 192- Strandberg L, Lawrence D, Ny T. The organization of the human plasminogen activator-inhibitor-1 gene. Implications on the evolution of the serine-protease inhibitor family. *Eur J Biochem* 1988; 176: 609-616.
- 193- Erickson LA, Ginsberg MH, Loskutoff DJ. Detection and partial characterization of an inhibitor of plasminogen activator in human platelets. *J Clin Invest* 1984;74:1465-1472.
- 194- Juhan-Vague I, Vague P. Hypofibrinolysis and insulin-resistance. *Diabete Metab*. 1991;17(1 Pt 2):96-100.
- 195- Ercan E, Tengiz I, Duman C, et al. Decreased plasminogen activator inhibitor-1 levels in coronary artery aneurysmatic patients. *J Thromb Thrombolysis* 2004; 17: 207-211.
- 196- Vaughan DE. PAI-1 and atherothrombosis. *J Thromb Haemost* 2005;3: 1879-1883.
- 197- De Pergola G, De Mitrio V, Giorgino F, et al. Increase in both pro-thrombotic and anti-thrombotic factors in obese premenopausal women:

- relationship with body fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997;21(7):527-535.
- 198-** Knobler H, Savion N, Shenkman B, et al. Shear-induced platelet adhesion and aggregation on subendothelium are increased in diabetic patients. *Thromb Res* 1998;90:181-90.
- 199-** Aronson D, Rayfield EJ, Chesebro JH. Mechanisms determining course and outcome of diabetic patients who have had acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1997;126:296-306.
- 200-** Crandall DL, Quinet EM, Morgan GA, et al. Synthesis and Secretion of Plasminogen Activator Inhibitor-1 by Human Preadipocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3222-3227.
- 201-** Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Design and methodologic considerations for the feasibility phase. The DCCT Research Group. *Diabetes*. 1986;35(5):530-45.
- 202-** Eberhart, MS; Ogden C, Engelgau M, Cadwell B, Hedley AA, Saydah SH (19 November 2004). "Prevalence of Overweight and Obesity Among Adults with Diagnosed Diabetes United States, 1988-1994 and 1999-2002". *Morbidity and Mortality Weekly Report (Centers for Disease Control and Prevention)* 53 (45): 1066-1068.
- 203-** Sims EA, Danforth E Jr, Horton ES, Bray GA, Glennon JA, Salans LB. Endocrine and metabolic effects of experimental obesity in man. *Recent Prog Horm Res*. 1973;29:457-96.
- 204-** Kreisberg RA. Diabetic dyslipidemia. *Am J Cardiol* 1998; 82: 67-73. Heinecke JW. Mechanisms of oxidative damage of low density lipoprotein in human atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1997;8:268-274.
- 205-** Williams PT, Krauss RM, Stefanick ML, Vranizan KM, Wood PD. Effects of low-fat diet, calorie restriction, and running on lipoprotein subfraction concentrations in moderately overweight men. *Metabolism* 1994;43: 655-663.

- 206-** Beylot M, Garcia I, Temori SA, Orgiazzi J, Revol A, Noel G. Serum lipids in diabetes mellitus. Relation to equilibration and microangiopathy. *Diabetes Metab.* 1983;9(3):199-203.
- 207-** Muoio DM, Dohm GL, Fiedorek FT Jr, Tapscott EB, and Coleman RA. Leptin directly alters lipid partitioning in skeletal muscle. *Diabetes* 1997;46:1360–1363.
- 208-** Stefan N, Bunt JC, Salbe AD, et al. Plasma adiponectin concentrations in children:relationships with obesity and insulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4652-6.
- 209-** Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda Kuriyama H, Okamoto Y, Hotta Nishida M, et al. Novel Modulator for Endothelial adhesion molecules:adipocyte derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999;100:2473-6.
- 210-** Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, et al. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes* 2001;50:1126–1133.
- 211-** Matthias B. Schulze, Eric B. Rimm, Iris Shai, Frank B. Hu. Relationship Between adiponectin and glycemic control, blood lipids, and inflammatory markers in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2004;27:1680-1687.
- 212-** D. Stejskal, V. Ruzicka, S. Adamovska, R Jurakavo. Adiponectin concentreations as a criterion of metbolic control in persons with type 2 diabetes mellitus? *Biomed Papers* 2003;147(2):167-172.
- 213-** Scholler DA, Cella LK, Sinha MK, et al. Entrainment of the diurnal rhytm of plasma leptin to meal timing. *J Clin Invest* 1997;100:1882-1887.
- 214-** D’Adamo M, Buongirno A, Maroccia E, et al. Increased OB gene expression leads to elevated plasma leptin concentrations in patients with chronic primary hyperinsulinemia. *Diabetes* 1998;47:1625-1629.
- 215-** Himms-Hagen J. Physiological roles of the leptin endocrine system:differences between mice and humans. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 1999;36:575-655.

- 216-** Yilmaz A, Suleyman H, Umudum Z, Sahin YN. The effect of adrenalectomy on leptin levels and some metabolic parameters in rats with diet-induced obesity. *Biol Pharm Bull.* 2002;25(5):580-3.
- 217-** Mcneely MJ, Boyko EJ, Weigle DS, Shofer JB, Chessler SD, Leonnetti DL, Fujimoto WY. Association between baseline plasma leptin levels and subsequent development of diabetes in Japanese Americans. *Diabetes Care* 1999;22:65-70.
- 218-** Laivuori H, Kaaja R, Koistinen H, Karonen S-L, Andersson S, Koivisto V, et al. Leptin during and after preeclamptic or normal pregnancy: its relation to serum insulin and insulin sensitivity. *Metabolism* 2000;49:259–63.
- 219-** Dagogo-Jack S, Fanelli C, Paramore D, Brothers J, Landt M. Plasma leptin and insulin relationships in obese and nonobese humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(9):3338-42.
- 220-** Chun-Ying Lee, Chien-Hung Lee, Sharon Tsai, et al. Association Between Serum Leptin and Adiponectin Levels with Risk of Insulin Resistance and Impaired Glucose Tolerance in Non-diabetic Women. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences.* 2009;25(3):116-125.
- 221-** Eckel R. H, Grudy S.M., Zimmet P.Z. The metabolic syndrome, *Lancet*, 2005;365: 1415-1428.
- 222-** Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeta K, Kuriyama H, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000;102:1296-301.
- 223-** Hasegawa G, Nakano K, Manabu S et al. Possible role of tumor necrosis factor and interleukin-1 in the development of diabetic nephropathy. *Kidney Int*, 1991; 40: 1007–1012.
- 224-** DiPetrillo K, Gesek FA: Pentoxifylline ameliorates renal tumor necrosis factor expression, sodium retention, and renal hypertrophy in diabetic rats. *Am J Nephrol* 2004;24:352–359.
- 225-** Frank B. Hu, James B. Meigs, Tricia Y. Li, Nader Rifai and JoAnn E. Manson. Inflammatory Markers and Risk of Developing Type 2 Diabetes in Women. *Manson Diabetes* 2004;53(3):693-700.

- 226- Mysliwska J, Zorena K, Bakowska A, Skuratowicz-Kubica A, Mysliwski A: Significance of tumor necrosis factor alpha in patients with long-standing type-I diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 1998;30:158-161.
- 227- Senatorski G, Paczec L, Kropiewnicka E et al. Cytokines in noninvasive diagnostics of diabetic nephropathy progression. *Pol merkuriusz Lek*, 2002; 13(supply 1) :28-32.
- 228- Armstrong D, Augustin AJ, Spengler R, et al. Detection of vascular endothelial growth factor and tumor necrosis factor alpha in 75 epiretinal membranes of proliferative diabetic retinopathy, proliferative vitreoretinopathy and macular pucker. *Ophthalmologica* 1998;212:410–414.
- 229- Limb GA, Chignell AH, Green W, LeRoy F, Dumonde DC. Distribution of TNF alpha and its reactive vascular adhesion molecules in fibrovascular membranes of proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1996;80:168–173.
- 230- Limb GA, Hollifield RD, Webster L, Charteris DG, Chignell AH. Soluble TNF receptors in vitreoretinal proliferative disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:1586–1591.
- 231- Wei J, Qiang Y, Yong-ping L, Hui-ming W, Xiang-qun H, Shu-qiao Y and et al. Serum matriks metalloproteinase-9 combined with homocysteine IL-6 TNF-a, CRP HbA1c and lipid profile in the incipient diabetic nephropathy with or without macrovascular diseases. *J Med Col PLA* 2007; 22(2): 111- 114.
- 232- Moriwaki Y, Yamamoto T, Shibutani Y, et al. Elevated levels of interleukin-18 and tumor necrosis factor-alpha in serum of patients with type 2 diabetes mellitus: relationship with diabetic nephropathy. *Metabolism* 2003;52: 605-608.
- 233- Peiffer A., Janott J., Möhlig M., Ristow M., Rochlitz H., Busch K., Schatz H., Schifferdecker E. Circulating Tumor Necrosis Factor α is Elevated in Male but Not in Female Patients With Type II Diabetes Mellitus. *Horm Metab Res* 1997; 29(3): 111-114.
- 234- Navarro J. F., Mora C., Maca M., & Garca J. Inflammatory parameters are independently associated with urinary albumin in type 2 diabetes mellitus. *American Journal of Kidney Diseases*, 2003;42: 53– 61.

- 235- Dalla Vestra M, Mussap M, Gallina P, Bruseghin M, Cernigoi AM et al. Acute phase markers of inflammation and glomerular structure in patients with type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol*, 2005; 16: 78– 82.
- 236- Bastard JP, Maachi M, Van Nhieu JT, et al. Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2084–2089.
- 237- Clinton R. Bruce and David J. Dyck. Cytokine regulation of skeletal muscle fatty acid metabolism: effect of interleukin-6 and tumor necrosis factor- α . *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;287: 616–621.
- 238- Ronald B. Goldberg. Cytokine and Cytokine-Like Inflammation Markers, Endothelial Dysfunction, and Imbalanced Coagulation in Development of Diabetes and Its Complications. *The Journal Of Clinical Endocrinology And Metabolism*. Vol. 94, No. 9:3171-3182.
- 239- Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1313–1316.
- 240- Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, Blondy P, Capeau J, Laville M, Vidal H, Hainque B. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3338–3342.
- 241- Yudkin JS, Yajnik CS, Mohamed-Ali V, Bulmer K. High levels of circulating proinflammatory cytokines and leptin in urban, but not rural Indians. A potential explanation or increased risk of diabetes and coronary heart disease (letter). *Diabetes Care* 1999; 22:363-364.
- 242- V. Mohamed-Ali, S. Goodrick, A. Rawesh, et al. Subcutaneous Adipose Tissue Releases Interleukin-6, But Not Tumor Necrosis Factor- α , in Vivo The *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1997;Vol. 82, No.12:4196-4200.
- 243- Kern PA, Subramanian R, Chunling LI, Linda W, and Gouri R. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2000;1280: 745-751.

- 244-** Festa A., D'Agostino Jr R., Tracy RP., Haffner SM. Elevated Levels of Acute-Phase Proteins and Plasminogen Activator Inhibitor-1 Predict the Development of Type 2 Diabetes. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:562-568.
- 245-** Brazionis L.; Rowley K.; Jenkins A.; Itsiopoulos C.; O'Dea K. Plasminogen Activator Inhibitor-1 Activity in Type 2 Diabetes A Different Relationship With Coronary Heart Disease and Diabetic Retinopathy Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2008;28:786-791.
- 246-** Kohler HP, Grant PJ. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 1792-1801.
- 247-** Brazionis L. , Yau J. , Rowley K. , Itsiopoulos C., O'Dea K., Wong T.Y., Jenkins A. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) activity and retinal vascular calibre in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010 Feb;87(2):192-9. Epub 2009 Dec 16.
- 248-** Sakurai S, Yamamoto Y, Tamei H et al. Development of an ELISA for esRAGE and its application to type 1 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2006;73:158-65.
- 249-** Raucci A, Cugusi S, Antonelli A, et al. A soluble form of the receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) is produced by proteolytic cleavage of the membrane-bound form by the sheddase a disintegrin and metalloprotease 10 (ADAM10). *FASEB J.* 2008;22(10):3716-27.
- 250-** Yonekura H, Yamamoto Y, Sakurai S, Watanabe T, Yamamoto H. Roles of the receptor for advanced glycation endproducts in diabetes- induced vascular injury. *J Pharmacol Sci* 2005;97:305–11.
- 251-** Sakaguchi T, Yan SF, Yan SD, et al. Central role of RAGE-dependent neointimal expansion in arterial restenosis. *J Clin Invest* 2003;111:959–972.
- 252-** Koyama H, Shoji T, Yokoyama H, et al. Plasma level of endogenous secretory RAGE is associated with components of the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:2587–93.
- 253-** Katakami N, Matsuhisa M, Kaneto H et al. Decreased endogenous secretory advanced glycation end product receptor in type 1 diabetic patients: its

possible association with diabetic vascular complications. *Diabetes Care* 2005;28:2716-21.

- 254-** Schmidt AM, Hori O, Chen JX, Li JF, Crandall J, Zhang J, Cao R, Yan SD, Brett J, Stern D. Advanced glycation endproducts interacting with their endothelial receptor induce expression of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in cultured human endothelial cells and in mice. A potential mechanism for the accelerated vasculopathy of diabetes. *J Clin Invest.* 1995;96:1395–403.
- 255-** Per M Humpert, Zdenka Djuric, Stefan Kopf, Gottfried Rudofsky, Michael Morcos, Peter P Nawroth and Angelika Bierhaus. Soluble RAGE but not endogenous secretory RAGE is associated with albuminuria in patients with type 2 diabetes *Cardiovascular Diabetology* 2007;6:9 .
- 256-** Kazuo Nakamura, Sho-ichi Yamagishi, Hisashi Adachi et al. Serum Levels of sRAGE, the Soluble Form of Receptor for Advanced Glycation End Products, Are Associated with Inflammatory Markers in Patients with Type 2 Diabetes. *Mol Med.* 2007; 13(3-4): 185–189.
- 257-** T. Gohda, M. Tanimoto, J.Y. Moon et al. Increased serum endogenous secretory receptor for esRAGE levels in type 2 diabetic patients with decreased renal function. *Diabetes research and clinical practice*, 2008;Vol.81, No.2.:196-201.
- 258-** Koyama H, Shoji T, Fukumoto S, et al. Low circulating endogenous secretory receptor for AGEs (esRAGE) predicts cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007; 27: 147–153.
- 259-** Koyama H, Shoji T, Yokoyama H, et al. Plasma level of endogenous secretory RAGE is associated with components of the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:2587–93.
- 260-** Naoto Katakami, Munehide Matsuhisa, Hideaki Kaneto et al. Endogenous secretory RAGE but not soluble RAGE is associated with carotid atherosclerosis in type 1 diabetes patients. *Diabetes Vasc Dis Res* 2008;5:190–7.

- 261-** Tan KC, Shiu SW, Chow WS et al. Association between serum levels of soluble receptor for advanced glycation end products and circulating advanced glycation end products in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2006;49:2756-62.
- 262-** Challier M, Jacqueminet S, Benabdesselam O, Grimaldi A, Beaudeau JL. Increased serum concentrations of soluble receptor for advanced glycation end products in patients with type 1 diabetes. *Clin Chem* 2005;51:1749-50.
- 263-** Nakamura K, Yamagishi SI, Adachi H et al. Elevation of soluble form of receptor for advanced glycation end products (sRAGE) in diabetic subjects with coronary artery disease. *Diabetes Metab Res Rev* 2007;23: 368-71.
- 264-** Yasuhiko Iwamoto, Hidenori Koyama and Hiroshi Yamamoto. Assaying Soluble Forms of Receptor for Advanced Glycation End Products. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27;33-34.

T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**YENİ TANI ALMIŞ TİP 2 DM'LİLERDE UYGULANAN TEDAVİNİN İLERİ
GLİKASYON SON ÜRÜNLERİ RESEPTÖRLERİ VE KOMPLİKASYON
GELİŞMESİNDE ROL OYNAYAN MOLEKÜLLERİN İLİŞKİSİ**

Dr. Çağlar BULUT

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:01.03.2006

Uzmanlık Eğitimi Bitirme Tarihi: 14.07.2010

Uzmanlık Sınavı Tarihi: 14.07.2010

Tez Danışmanı:Prof. Dr. Yaşar Nuri ŞAHİN

Jüri Başkanı : Prof. Dr. Ebubekir BAKAN

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Nuri BAKAN

Jüri Üyesi: Doç. Dr. Habib BİLEN

Jüri Üyesi: Yrd. Doç. Dr. Hakan DURSUN

Prof Dr. Ebubekir BAKAN
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı

TEMMUZ 2010
ERZURUM