



T.C.
YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ
ANABİLİM DALI

DİYABETİK HASTALARDA SERUM LİPİT, SELENYUM DÜZEYİ VE GLUTATYON PEROKSİDAZ AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hakan TUNÇER

DANIŞMAN

Doç. Dr. Elif TURAN

YOZGAT-2020

T.C.
YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ
ANABİLİM DALI

**DİYABETİK HASTALARDA SERUM LİPİT,
SELENYUM DÜZEYİ VE GLUTATYON
PEROKSİDAZ AKTİVİTESİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hakan TUNÇER

DANIŞMAN

Doç. Dr. Elif TURAN

Bu araştırma Yozgat Bozok Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından
6602a-TF/19-303 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

YOZGAT-2020

TEŞEKKÜR

Asistanlığım boyunca rotasyon eğitimlerimde bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim hocalarıma, tezimin konusunun belirlenmesi ve deneyimlerini paylaşan kıymetli hocam İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Yalçın ARAL' a, bu çalışmanın hazırlanma sürecinin her aşamasında, bilgi ve tecrübesini esirgemeyen tez danışmanım saygıdeğer hocam Doç. Dr. Elif TURAN'a, bana zor anlarımda yardımcı olan Dr. Öğr. Üyesi Fethi Sada Zekey hocama, beraber çalışmaktan keyif aldığım araştırma görevlisi arkadaşlarım Dr. Ramazan ÖNALAN, Dr. Alisultan BAŞARAN'a, çalışmam süresince sabırla bana destek veren sevgili eşim Sündüs TUNÇER'e ve çocuklarımız Nurullah, Berra ve Duru'ya teşekkürü bir borç bilirim.

Hakan TUNÇER
YOZGAT (2020)

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLO DİZİNİ.....	vi
ŞEKİL DİZİNİ.....	vii
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. DİYABETES MELLİTUS	2
2.1.1. Tanımı.....	2
2.1.2. Epidemiyoloji	2
2.1.3. Diyabetin Sınıflandırılması	3
2.1.4. Tanı Testi Olarak HbA1c	5
2.1.5. Diyabet Patogenezi.....	5
2.1.5.1. Tip 1 DM	5
2.1.5.2. Tip 2 DM	6
2.1.6. Gestasyonel Diyabetes Mellitus	7
2.1.7. Diyabetes Mellitus İçin Riski Yüksek Bireyler.....	7
2.1.8. Diyabetes Mellitusun Komplikasyonları.....	8
2.1.8.1. Akut Komplikasyonlar	9
2.1.8.2. Kronik Komplikasyonlar	9
2.2. SELENYUM	11
2.3. LİPOPROTEİNLER.....	13
2.3.1. Şilomikronlar.....	13
2.3.2. Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein (VLDL)	14
2.3.3. Orta Dansiteli Lipoprotein (IDL)	14
2.3.4. Düşük Dansiteli Lipoprotein (LDL)	14

2.3.5. Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL).....	15
2.3.6. Lipoprotein (a).....	15
2.3.7. Apolipoproteinler	15
2.4. DİYABETTE DİSLİPİDEMİ.....	16
2.5. SERBEST RADİKALLER VE ANTİOKSİDANLAR.....	18
2.5.1. Reaktif Oksijen Türleri Kaynakları	18
2.5.2. Süperoksid (O_2^-)	21
2.5.3. Hidrojen Peroksid (H_2O_2).....	21
2.5.4. Hidroksil Radikali ($HO^\cdot$).....	21
2.5.5. Nitrik Oksit (NO)	21
2.5.6. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px)	22
2.5.7. Katalaz (CAT)	23
2.5.8. Süperoksid Dismutaz (SOD)	23
2.5.9. Glutasyon Redüktaz (GR).....	24
2.5.10. Glutasyon-S- Transferaz (GST).....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Hasta Seçimi.....	25
3.2. Laboratuvar Testleri	25
3.3. İstatistik	26
3.4. Etik Onay	27
4. BULGULAR	28
4.1. Sosyodemografik Özellikler	28
5. TARTIŞMA.....	33
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	40
ÖZET	41
ABSTRACT	43

KAYNAKLAR.....	45
EKLER	54
Ek 1: Sosyodemografik Form (Hasta Grubu).....	54
Ek 2: Sosyodemografik Form (Kontrol Grubu)	55



TABLO DİZİNİ

Tablo I. Diyabetin sınıflandırılması.....	3
Tablo II. Diyabet tanı kriterleri	4
Tablo III. Reaktif oksijen türleri	20
Tablo IV. Hasta ve kontrol gruplarının demografik verileri.....	28
Tablo V. Hasta ve kontrol gruplarının glutatyon peroksidaz ve selenyum değerleri	29
Tablo VI. Hasta ve kontrol gruplarının Lipit, Glukoz, Alt, Ast ve Kreatinin değerleri	30
Tablo VII. Hasta ve kontrol gruplarının Hemogram değerleri.....	30
Tablo VIII. Selenyum ve Glutatyon Peroksidaz düzeylerinin diğer verilerle Pearson korelasyon analizi	31

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil I. Serbest radikallerin oluşumu ve enzimatik detoksifikasyonu	20
---	----



SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

APG	: Açlık Plazma Glukozu
ADA	: Amerikan Diyabet Derneği
BAG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
CAT	: Katalaz
DKA	: Diyabetik Ketoasidoz
DM	: Diyabetes Mellitus
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
H ₂ O ₂	: Hidrojen Peroksit
HPLC	: Yüksek Performanslı Likid Kromatografi
GDM	: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GR	: Glutasyon Redüktaz
GSH	: Redükte Glutasyon
GSSG	: Okside Glutasyon
GSH-Px	: Glutasyon Peroksidaz
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
KH	: Karbonhidrat
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
NGSP	: Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentetaz

OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PKC	: Protein Kinaz C
PGDM	: Pregestasyonel Diabetes Mellitus
ROP	: Reaktif Oksijen Türleri
Se	: Selenyum
SOD	: Süperoksid Dismutaz
TG	: Trigliserit
TR	: Tioredoksin Redüktaz
TURDEP	: Türkiye Diyabet Federasyonu
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

1. GİRİŞ

Diyabet insülin direnci ya da insülin yokluğu ile giden metabolik bir hastalıktır. Diyabetik hastalarda hiperglisemi mikrovasküler komplikasyon riskini oluşturan en önemli parametredir. Ateroskleroz, renal hasar, retinal hasar ve nöropati kronik komplikasyonlarından (1). Ortamda artan glukoz poliol yolağında artışı, heksamin yolağı ile protein fonksiyonlarında bozulma, protein kinaz C aktivasyonu ile mikrovasküler yatakta oklüzyon ve ileri glikozillenmiş ürünlerin oluşumu ile serbest oksijen radikallerini arttırıp NO salınımını azaltarak nöropati, retinopati ve nefropati gelişimini sağlar (2).

Diyabetik kişilerde, Süperoksit Dismutaz (SOD), Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px) ve Katalaz (CAT) gibi bazı antioksidan enzimlerin daha düşük aktivitesine bağlı olarak serbest radikal oluşumunda artış izlenebilir (3). Organizmayı serbest radikallerin oksidatif hasarından korumak için ön safhalarda görev yapan GSH-Px, vücuttaki gerçek oksidatif stresin önemli bir göstergesidir (4). Diyabetli hastalarda artmış serbest oksijen radikallerinin seviyelerini, kısmen, proteinin glikasyonu gibi mekanizmaların neden olduğu ve glutasyon antioksidan enzimlerinin aktivitesinin azalmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (5).

Selenyum insan sağlığı üzerine çok önemli etkileri olan eser elementlerden biridir. Glutasyon peroksidaz gibi antioksidan aktiviteye sahip selenoproteinlerin yapısında bulunmaktadır (6). Almanya ve Danimarka'da yapılan çalışmalarda selenyum eksikliğinin kardiovasküler risk artışı ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (7, 8). İtalya'da yapılan başka bir çalışmada ise yüksek selenyum düzeyinin dislipidemi ve diyabetle ilişkili olduğu sonucu bulunmuştur (9).

Bu nedenle diyabet, dislipidemi, selenyum düzeyi arasındaki ilişki çelişkilidir. Çalışmada amacımız diyabetik hastalarda serum lipit, selenyum düzeyi ve glutasyon peroksidaz aktivitesinin ilişkisini değerlendirip, kontrol ile karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİYABETES MELLİTUS

2.1.1. Tanımı

Diyabet, insülin hormonunun eksikliği veya insülin hormonunun etkisindeki bozukluklar nedeniyle organizmanın karbonhidrat (KH), yağ ve proteinlerden yeteri kadar faydalanamadığı kronik bir hastalıktır. Hastalık ilerledikçe gelişen akut ve kronik komplikasyonları nedeniyle tedavisi pahalıdır ve hastaları komplikasyonlardan korumak için hem hastaların hem de sağlık çalışanlarının devamlı olarak eğitimi gerekmektedir (10).

2.1.2. Epidemiyoloji

Uluslararası Diyabet Federasyonunun (IDF) verilerine göre Dünya çapında 2017 yılında toplam 451 milyon diyabet hastası olduğu tahmin edilmekte ve 2045 yılına gelindiğinde bu sayının 693 milyona ulaşması öngörülmektedir. Mevcut durumda insanların %49,7'si henüz tanı almadığı tahmin edilmektedir, ayrıca 374 milyon insanın Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT) ve kadınlarda da 21,3 milyon canlı doğumun hiperglisemiden etkileneceği beklenmektedir. Dünya genelinde yaklaşık olarak 5 milyon insanın ölümü diyabet hastalığı ile ilişkilendirilmiştir ve bununla beraber 2017 yılında diyabet hastalığı ile ilişkili 850 milyar dolar sağlık harcaması yapıldığı tahmin edilmektedir (11).

Ülkemizde ise 1997-1998 yılında 24 788 kişi ile Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi (TURDEP-1) tarafından yapılan çalışmada erişkin toplumda diyabet sıklığı %7,2 ve prediyabet sıklığı %6,7 olarak saptanmıştır (12). Yine 2013 yılında 20 yaş üzerinde 24 499 kişi incelemesinde yayınlanmış olan TURDEP-2 çalışmasında, ülkemizde diyabet prevalansı %13,7 ve izole bozulmuş açlık glukozu (BAG), bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve prediyabet prevalansı ise sırasıyla %14,7, %7,9 ve %8,2 olarak rapor edilmiştir. Bu iki çalışma karşılaştırıldığında diyabet sıklığı %90, obezite sıklığı %44 artmakta fakat hipertansiyonda %11 oranında bir azalma olduğu görülmektedir (13). Yapılmış olan TURDEP çalışmalarına göre diyabet hastalığı ülkemiz için önemli bir halk sağlığı sorunudur.

2.1.3. Diyabetin Sınıflandırılması

Diyabetes Mellitus'un sınıflandırılmasında klinik olarak dört tip yer alır. Tip 1 Diyabetes Mellitus (DM), tip 2 DM, Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM) ve diğer diyabet tipleri. İlk üç diyabet tipleri primer, diğer diyabet tipleri ise sekonder olarak sınıflandırılır (10). DM'un sınıflandırılması Tablo I'de verilmiştir.

Tablo I. Diyabetin sınıflandırılması (14).

I. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan beta hücre yıkımı vardır)	
II. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)	
III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM: Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet formudur)	
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri	
A. Beta hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik formları) • 20. Kromozom, HNF-4a (MODY1) • 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2) • 12. Kromozom, HNF-1 a (MODY3) • 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4) • 17. Kromozom, HNF-1p (MODY5) • 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6) • 2. Kromozom, KLF11 (MODY7) • 9. Kromozom, CEL (MODY8) • 7. Kromozom, PAX4 (MODY9) • 11. Kromozom, INS (MODY10) • 8. Kromozom, BLK (MODY11) • Mitokondriyal DNA • 11. Kromozom, Neonatal DM (INS. Kir6.2. ABCC8. mutasyonu) • 11. Kromozom, KJN11 (MODY13) • 3. Kromozom, APL11 (MODY14) • Diğerleri	E. İlaç veya kimyasal ajanlar • Atipik anti-psikotikler • Anti-viral ilaçlar • Beta adrenerejik agonistler • Diazoksid • Fenitoin • Glukokortikoidler • Alfa İnterferon • Nikotinik asit • Pentamidin • Proteaz inhibitörleri • Tiyazid grubu diüretikler • Tiroid hormonu • Vacor • Statinler • Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar)
B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler • Leprechaunism • Lipoatrofik diyabet • Rabson-Mendenhall sendromu • Tip A insülin direnci • Diğerleri	F. İmmün aracılı nadir diyabet formları • Anti insülin-reseptör antikorları • Stiff-man sendromu • Diğerleri
C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları • Fibrokalkülöz pankreatopati • Hemokromatoz • Kistik fibroz • Neoplazi • Pankreatit • Travma/pankreatektomi • Diğerleri	G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar • Alström sendromu • Down sendromu • Friedreich tipi ataksi • Huntington korea • Klinefelter sendromu • Laurence-Moon-Biedl sendromu • Miyotonik distrofi • Porfiria • Prader-Willi sendromu • Turner sendromu • Wolfram (DIDMOAD) sendromu • Diğerleri
D. Endokrinopatiler • Akromegali • Aldosteronoma • Cushing sendromu • Feokromositoma • Glukagonoma • Hipertiroidi • Somatostatinoma	H. Enfeksiyonlar • Konjenital rubella • Sitomegalovirus • Koksaki B • Diğerleri (adenovirus, kabakulak)

DM için tanı kriterleri Tablo II’de verilmiştir.

Tablo II. Diyabet tanı kriterleri (14).

	Aşkar DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG + BGT	DM Riski Yüksek
APG (8 saat açlıkta)	>126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.saat PG (75 gr glukoz)	>200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	>200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
HbA1c(**)	>%6,5 (>48 mmol/mol)	-	-	%5,7-6,4 (39-47 mmol/mol)	-

(*)Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. 'Aşkar DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole BAG', 'İzole BGT' ve 'BAG + BGT' için her iki kriterin bulunması şarttır. (**)Standardize metotlarla ölçülmelidir.

DM: Diyabetes Mellitus, APG: Açlık Plazma Glukozu, PG: Plazma Glukozu, OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi, HbA1c: Glikozillenmiş Hemoglobın A1c, BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu, BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı

1- Açlık plazma glukozu düzeyi: 126 mg/dl veya üzerinde ise

2- Oral glukoz tolerans testi: Hastaya 75 gr glukoz içeren sıvı içirildikten 2 saat sonra kan glukoz düzeyi 200 mg/dl veya üzerinde ise

3- Rastgele kan glukoz ölçümü: Polifaji, polidipsi, poliüri gibi diyabet semptomları varlığında herhangi bir zamanda plazma glukoz düzeyi 200 mg/dl veya üzerinde olması

4- HbA1c değerinin %6,5 ve üzerinde olması diyabet tanısı koydurur.

Bu dört yöntemden biriyle DM tanısı konabilir. Diyabete özgü semptomların (polifaji, polidipsi, poliüri) olmadığı durumlarda, tanının başka birgün doğrulanması gerekmektedir. Şayet kişiye iki farklı test yapıldıysa ve test sonuçları birbiriyle uyumsuzsa

referans değerin üzerinde çıkan test tekrar yapılmalı ve sonuç tanısai ise kişiye diyabet tanısı konmalıdır.

Diyabet tanısı için 75 gr glukoz testi olan oral glukoz tolerans testi (OGTT), 8 saat açlıktan sonra ölçülen sabah plazma glukoz değrine göre daha sensitif ve spesifik olmasına rağmen, OGTT'nin günden güne değışkenlikler göstermesi, daha maliyetli olması ve iş yükünü artırması nedeniyle standart olarak kullanımını güçleştirmektedir (10).

2.1.4. Tanı Testi Olarak HbA1c

Diyabet için HbA1c'nin standart bir tanı testi olarak kullanılması, eşik değrinin ne olacağı ve standardizasyonundaki sorunlar nedeniyle uzunca yıllar belirsizliğini korumuştur. Amerika Birleşik Devletleri'nde bütün laboratuvarlarda kullanılan HgA1c ölçümünün Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı (NGSP) tarafından sertifikalandırılması ve sonuçların altın standart olarak kabul edildiğı Yüksek Performanslı Likid Kromatografi (HPLC) yönteminin belirttiğı şekilde kalibre edilerek laboratuvarlarda yapılması gerekmektedir. Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi, DM tanısı koyabilmek için HgA1c eşik değrini %6,5 (48 mmol/mol) olarak standardize etmişlerdir.

Dünya Sağlık Örgütü, 2011 senesinde yayınlamış olduğı Konsültasyon Raporu'na göre, yapılacak olan HbA1c testinin düzenli olarak uluslararası referanslara göre standardizasyonunun yapılması ve güvenilir bir yöntemin kullanılması şartıyla, HgA1c'nin tanısai bir test olarak kullanılabileceğini önermiştir (10).

2.1.5. Diyabet Patogenezi

Diyabetin tüm tiplerinde ortak özellik hiperglisemi olmasına rağmen, fizyopatoloji nedenleri farklıdır.

2.1.5.1. Tip 1 DM

Mutlak insülin eksikliği vardır. Tüm diyabet hastalarının yaklaşık %7-10 kadarını kapsar ve genelde 30 yaşın altında ortaya çıkar. Bazı yazarlarca Tip 1A ve Tip 1B diyabet olarak ikiye ayrılır. Tip 1A otoimmün, Tip1B idiopatikdir ve İnsan Lökosit Antijeni (HLA) ile ilişkili değildir. Hastaların %90 dan fazlası Tip 1A grubundadır. Tip 1 diyabette beta hücrelerine yönelik başlayan otoimmün destruksiyon ve buna izleyen inflamatuvar olaylar sorumludur. Bu kişilerde ve akrabalarında çölyak hastalığı, Addison hastalığı, otoimmün tiroidit, pernisiyöz

anemi gibi pekçok otoimmün hastalık riskide artmıştır. Klinik semptomlar mevcut beta hücre seviyesi %20'lere indikten sonra başlamaktadır ve Tip 1 diyabet riskini artıran 20'den fazla gen saptanmıştır (15).

Tip 1 diyabetin otoimmün patogeneizde çevresel etmenlerin etkisini incelemek için monozigot ikizlerde yapılan çalışmalarda, diğer kardeşte diyabet oranı %30-50 olduğu gösterilmiştir. Bu oran otoimmün olayı tetikleyen çevresel faktörlerin olduğunu göstermektedir. Bu çevresel etmenlerin en önemlileri virüsler, toksinler ve bazı gıda maddeleri olduğu bilinmektedir. Tip 1 diyabet gelişmesinde virüsler önemli rol oynamaktadır (15). Beta hücrelerinin viral bir enfeksiyon sonrası gelişen otoimmünitenin destrüksiyonu hipotezi geçen 30 yıla rağmen hala doğru olduğu düşünülmektedir (16). Bu virüsler beta hücrelerini enfekte ederek direk veya spesifik/nonspesifik otoimmünite yoluyla destrükte ederler. Bunların başlıcaları Rubella, Retrovirus, Sitomegalovirus, kabakulak virüsleri ve Cocksackie B virusudur. Virus ya da toksinlerle etkilenen beta hücreleri salgıladığı sitokinlerle immun sistem yanıtını başlatıp otoimmün destrüksiyona neden olmaktadır (15).

2.1.5.2. Tip 2 DM

Diyabet hastalarının %90-95'ini oluşturmaktadır. İnsülin direnci ile birlikte kısmi insülin eksikliği mevcuttur. Beta hücrelerinin otoimmün tahribatı yoktur. Çoğu hasta kilolu veya obezdir ve obezitenin kendisinde insülin direnci oluşturur. Hastalık genellikle enfeksiyon gibi bir stresle başlar. Hastalık hipergliseminin yavaş yavaş yükselmesi ve semptomlarını geç göstermesi nedeniyle tanı gecikebilmektedir. İnsülin değerleri normal veya yüksek tespit edilse dahi kan glukoz seviyesini normal sınırlarda tutamayacak şekilde yetersizdir. Yaş, obezite, sedanter yaşam, GDM öyküsü olan kadınlar, hipertansiyon ve dislipidemisi olanlarda risk artmaktadır. Tip 1 diyabete oranla çok daha güçlü genetik yatkınlık mevcuttur (14).

Bilim insanları 1900'lerin başında, diyabetin pankreastan salgılanan insülinin basit bir eksikliği olduğunu düşünüyorlardı. Daha sonraları Tip 2 DM'un patogenezinde başka sistemler olduğunu tanımlamışlardır. Bunlar, iskelet kasındaki glukozun geri alımındaki eksiklik, karaciğerde artmış hepatik glukoz üretimi, bağırsaklardaki inkretin hormonunun etkisinin azalması, pankreas alfa hücrelerindeki artmış glukagon sekresyonu, yağ hücrelerinde artmış lipoliz, hipotalamik insülin direncini içermektedir. Yakın zamandaki çalışmalar katekolaminleri, D vitamininin, renin-anjiyotensin sisteminin ve testosteronun Tip 2 DM'yi etkileyebileceğini düşündürmektedir (17).

Yapılan son çalışmalarda, oksidatif stresinde Tip 2 DM için, patogenezinde ve gelişmesinde önemli katkısı olduğu vurgulanmaktadır. Reaktif oksidatif stresin (ROS) vücudun tüm hücrelerinde lipid peroksidasyonuna yol açtığı ve bununla birlikte Tip 2 DM'nin mikro ve makro vasküler komplikasyonlara neden olduğu belirtilmektedir (18).

Her iki DM tipinde de reaktif oksijen türlerinin üretiminin arttığı ve buna bağlı anormal derecede yükselen serbest radikallerin ve aynı zamanda antioksidan savunma sistemlerinin azalması, artmış lipid peroksidasyonu, hücresel organellerin ve enzimlerin hasarı diyabet komplikasyonların gelişmesine katkıda bulunmaktadır (19).

2.1.6. Gestasyonel Diabetes Mellitus

Tüm gebeliklerin yaklaşık %3-5'inde diyabet görülmektedir. Bunların %87'si Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM), %13'lük kısmını ise Pregestasyonel Diabetes Mellitus (PGDM) oluşturmaktadır. PGDM daha önce tanısı olan tip 1 ve tip 2 diyabet hastalarını tarif etmektedir. Tip 2 DM daha erken yaşlarda ortaya çıkması sebebiyle PGDM sayısı hızla arttığı vurgulanmaktadır (14). Plasental kaynaklı hormonlar, maternal insülin direnci gelişmesinde anahtar rol oynarlar. Plasental laktojen, prolaktin, human karyonik somatotropin, kortizol, lokal üretilen östrojen, progesteron ve büyüme hormonunun insülin direncini artırdığı bilinmektedir. Gebelikte plazma kortizol düzeyi ikiye katlanır ve insülin direnci gelişmesine katkıda bulunur. Özellikle plasental laktojenler insülin duyarlılığını azaltmakla beraber beta hücre sayısını ve kitlesini artırır. GDM'de belirlenen ilk değişiklik postprandiyal hiperglisemidir (15).

2.1.7. Diabetes Mellitus İçin Riski Yüksek Bireyler

Ülkemizde Diabetes Mellitus 40 yaş üzeri için %10'dan fazladır. Bu yüzden 40 yaşını geçmiş her birey için kilosu farketmeksizin açlık plazma glukozu ile diyabet için tarama yapmak gerekmektedir (10).

Vücut kitle indeksi 25 kg/m² olan asemptomatik kişilerin, aşağıdakilerden herhangi bir risk faktörü taşıması halinde daha genç yaşlarda ve daha sık diyabet yönünden araştırılması gerekmektedir.

1. Sedanter yaşamı olanlar
2. Birinci ve ikinci derece akrabalarında diyabet tanısı olanlar
3. Diyabet yönünden yüksek prevalansa sahip milletten olanlar

4. İri bebek doğurmuş ve GDM hikayesi olan kadınlar
5. Hipertansiyonu olanlar
6. HDL kolesterolü 35 mg/dl altında veya trigliserit 250 mg/dl üzerinde olanlar
7. Polikistik over tanısı olanlar
8. BAG veya BGT saptananlar
9. İnsülin rezistansına bağlı klinik olarak hastalığı ya da bulguları olanlar
10. Koroner, periferik ve serebrovasküler hastalık hikayesi olanlar
11. Şizofreni tanısı olanlar ve atipik psikotik ilaç kullananlar
12. Solid organ transplantasyonu yapılmış bireyler

Diyabet hastalığı için yaş önemli bir risk faktörü olduğundan, diğer risk faktörleri olmayan kişilerin 45 yaştan önce diyabet için tanı testlerine başlanması gerekir (20).

2.1.8. Diabetes Mellitusun Komplikasyonları

A) Akut (metabolik) komplikasyonlar

- Diyabetik ketoasidoz
- Hiperosmolar non-ketotik koma
- Laktik asidoz
- Hipoglisemi koması

B) Kronik (dejeneratif) komplikasyonlar

1) Makrovasküler komplikasyonlar

- Kardiyovasküler
- Serebrovasküler
- Periferik damar hastalığı

2) Mikrovasküler komplikasyonlar

- Diyabetik nefropati
- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nöropati

3) Diğer komplikasyonlar

Beyin, cilt, eklem, kaslar ve diğer organları etkileyen komplikasyonlar (Demans, Xantoma diabeticorum, seksüel sorunlar, psikolojik sorunlar, katarakt, glokom, gastroparezi, diyare vs).

2.1.8.1. Akut Komplikasyonlar

Diyabetik ketoasidoz (DKA) ve hiperosmolar hiperglisemik durum, diyabetin en ciddi iki akut metabolik komplikasyonlarıdır. Hiperosmolar hiperglisemik durum belirgin ketoasidoz yokluğunda ciddi hiperglisemi, hiperosmolalite ve dehidrasyon ile karakterizedir. Bu metabolik bozukluklar mutlak veya rölatif insülin eksikliğinin ve kontra regüle edici hormonların (glukagon, katekolaminler, kortizol ve büyüme hormonu) artışından kaynaklanır. DKA genellikle Tip 1 DM hastalarında gelişmesine rağmen, travma, cerrahi ve enfeksiyon nedeniyle Tip 2 DM hastaları da risk altındadır (21).

Diyabetli hastalarda insülin dozunun fazla yapılması, insülin duyarlılığının artması, yetersiz miktarda gıda alınması, bozuk epinefrin ve glukagon cevabı, beta bloker kullanımı, yüksek doz sülfanilüre kullanımı veya bozulmuş böbrek fonksiyonları nedeniyle sülfanilürelerin atılımının azalması nedeniyle hipoglisemi gelişebilmektedir. Diyabeti olmayan bireylerde hipoglisemi varlığı birçok hastalığı işaret edebilir ve bu hastalarda hipoglisemi kesin tanısı için Whipple triadı (hipoglisemi belirti ve bulguları olan hastada ölçülen kan şekerinin 40 mg/dl veya altında olması, glukoz verilmesini takiben tablonun düzelmesi) ile yapılır (15).

2.1.8.2. Kronik Komplikasyonlar

2.1.8.2.1. Kardiyovasküler Hastalık

Kardiyovasküler hastalıklar diyabet hastalarında en önemli mortalite ve morbitide nedenidir. Bu hastaların %65'i kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle kaybedilir. Günümüzde diyabet ile kardiyovasküler hastalık eş değer olarak kabul edilmektedir. Araştırmalar, bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan bireylerin, koroner arter hastalığı olan fakat diyabeti olmayan kişiler kadar kardiyovasküler nedeni ölüm riski ile karşı karşıya olduklarını göstermektedir. Kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleri; kötü glisemik kontrol, hipertansiyon, diyabetik dislipidemi (artmış VLDL-kolesterol, trigliserit, yüksek LDL-kolesterol ve düşük HDL-kolesterol), obezite ve subklinik inflamasyon, endotel disfonksiyonu ve artmış tromboz sürecidir (14).

2.1.8.2.2. Nefropati

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) en sık nedeni olan diyabetik nefropati, intraglomerüler arteriollerin hasarına bağlı olarak gelişir. Erişkin yaştakilerin en sık mortalite ve morbidite nedenlerindendir. İlk bulgusu mikroalbuminüridir. 3-6 ay arayla yapılan iki ölçümde 24 saatlik idrarda albümin atılımının 30-299 miligram olmasıyla tanı konur (22).

Son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyebildiğinden, Tip 2 DM hastaları tanıdan itibaren ve Tip 1 DM hastaları ise ortalama 5 yıllık bir dönemden itibaren mikroalbuminürü açısından taranmalıdır. İyi glisemik kontrol, erken dönemde renin-anjiyotensin sisteminin inhibe edilmesi ve kombine tedavi ile kan basıncı regülasyonu sağlanması, diyabetik nefropatinin başlamasını ve SDBY'ye ilerlemesini önleyebilmektedir (15).

2.1.8.2.3. Retinopati

Diyabetik hastaların erişkin yaştaki en sık körlük nedeni diyabetik retinopatidir. Bundan dolayı tip 2 diyabet hastaları için düzenli bir retinopati taraması yapılmalıdır. Minimal retinopati bulgusu olan veya retinopatisi olmayan hastalara yılda birkez, ileri evre hastalığı olanlara ise 3-6 ay ara ile düzenli kontroller yapılmalıdır. İlk tanı konduğunda muayene bulguları normalse bir yıl sonra tekrar değerlendirilmeli, yine normal değerlendirilirse iki yılda bir kontrole çıkarılabilir (23). Diyabet süresinin yanı sıra, kötü glisemik kontrol, hipertansiyon, dislipidemi gibi birçok faktör retinopatinin gerek ortaya çıkmasını, gerekse progresyonunu etkileyen faktörler arasında yer almaktadır (14).

2.1.8.2.4. Nöropati

Nöropati diyabetin en sık görülen komplikasyonudur ve ağrı, motilite azalması ve ampütasyonla sonuçlanabilmektedir. Hiperglisemi, nöronlarda oksidatif stresi indükler ve çoklu biyokimyasal yolların aktivasyonu ile sonuçlanır, bu da önemli bir hasar kaynağıdır. Nöropati prevalansı yeni tanı konmuşlarda yaklaşık %8 ve uzun süredir devam eden hastalığı olanlarda %50'den fazla olduğu tahmin edilmektedir (24).

Diyabetik ayağın en önemli nedeni duysal nöropatidir. Periferik arter hastalığı ve enfeksiyonlarda ayak ülseri ve kaybı riskini artırır. Non-travmatik ampütasyonların en önemli nedenidir. Tedavisi genel olarak yük bindirmeme, kan şekeri kontrolü, enfeksiyon kontrolü, pansuman, debritleme ve gerekirse vasküler rekonstrüksiyon ve ampütasyonu içermektedir (15).

Diyabetes Mellitus metabolik bir hastalık olmakla beraber diğerk bir taraftan da oksidatif stres durumudur. Hastalıkta artmış olan reaktif oksijen türleri (ROP) proteinlerde, lipitlerde ve nükleik asitlerde membran bütünlüğünü bozarak yapısal ve de fonksiyonel değışiklikler oluşturup kalıtsal mutasyonlara sebep olmaktadır. Organizmada serbest radikaller ile antioksidanlar arasında bir denge mevcuttur. Şayet bu denge serbest radikaller lehine kayarsa oksidatif stresten bahsedilir. Gelişen bu oksidatif stres durumu ise diyabetteki komplikasyonlara neden olduğu vurgulanmaktadır (25).

Diyabetteki asıl terapötik sorun, akut metabolik bozuklukların tedavisi değil, yapmış olduğu mikro ve makrovasküler komplikasyonlarının engellenmesi ve tedavi edilmesidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 20-74 yaş arasındaki bireylerde yeni gelişen körlüğün ve SDBY'nin önde gelen sebebidir. Diyabet hastalarının %60'dan fazlasında, otonom nöropati (distal simetrik polinöropati, nokturnal diyare, erektil disfonksiyon, mononöropati) bulunur. DM, tüm non-travmatik amputasyonların %50'sinden sorumludur. Diyabet hastalarının koroner kalp hastalıklarından ölüm oranı 2 - 4 kat fazladır ve benzer bir risk artışı inme için de geçerlidir. Bu komplikasyonlar nedeniyle DM hastaları için yaşam beklentisi 7 ila 10 yıl daha kısa olmaktadır (26).

2.2. SELENYUM

Selenyum (Se) ismi, eski Yunan'da ay tanrıçası 'Selene'den gelmektedir. İlk keşfeden kişi 1917 yılında, İsveçli bilim adamı Jons Jacob Berzelius'dur (6). Memeliler için eser element olduğu 1957 yılında Schwartzve Foltz tarafından anlaşılabilmiştir. Se hemen tüm hayvanlar için eser bir elementtir. Periyodik tablonun 4. grubunda yer alır ve eser elementler arasında en nadir olanlarından (27). 1973 yılında Rotruck ilk kez Se'un esansiyel bir element olduğunu ve glutatyon peroksidaz enziminin aktif merkezinde yer aldığını belirtmiştir (28).

Selenyumun ana kaynağı topraktır ve toprağın türü, yapısı, organik içeriği ve yağışa göre değişir. Besinsel Se'un ana kaynağı tahıllar, hayvansal besinler ve deniz ürünleridir. Ceviz, et, sakatat, balık, kepekli unlar, süt ürünleri, yumurta, sebze ve meyveler de bol miktarda bulunur. Bitkisel kaynaklı Se'un biyoyararlanımı hayvansal kaynaklı Se'a göre daha yüksektir. İçme sularının günlük Se ihtiyacına etkisi düşük olduğu tespit edilmiştir (29). Dünyanın değişik yerlerinde Se miktarı farklılık gösterir ve özellikle çocuk yaş grubunda çok değişik Se düzeyleri bildirilmiştir (30).

Türkiye beslenme rehberine göre her iki cinsiyet için alınması gereken Se miktarı 70 mikrogram/gün'dür (31). Amerika Birleşik Devletleri'nde günlük ortalama Se alımı 109 mikrogram/gündür (32). Türkiye'de ise bu rakam 30-36,5 mikrogram olarak bulunmuştur (33). İnsanlar için alınması gereken minimum Se miktarı 10 mikrogram/gün, maksimum alım ise 400 mikrogram/gün'dür. Se'un toksisitesi nadiren gelişebilir ve akut veya kronik bulgular verebilir. Selenosis bulguları; bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı, tırnak kırılması, saç dökülmesi ve periferik nöropatidir (34).

Erişkinler için günlük alınması gereken selenyum miktarı 50-200 mikrogramdır. Besinlerle alınan selenyumun %40 kadarı bağırsaklardan emilir, vücuttan fazlası idrarla atılır. Selenyum, selenosistein halinde önemli enzimlerden glutatyon peroksidaz (GSH-Px), iyodotironin deiyodinaz ve tiyoredoksin redüktaz (TR) gibi enzimlerin yapısında yer alır. Selenosistein bir aminoasittir, yapıcı sisteine benzer, tek farkı sülfür yerine selenyum içermesidir (35). Selenyum yiyeceklerde çoğunlukla selenometionin, selenosistein ve metilselenosistein şeklinde organik formlarda bulunur, daha az sıklıkla inorganik formları olan selenat ve selenit formlarında bulunur (36).

Selenoproteinler, selenosistein rezidüleri içeren protein yapılarıdır. Bu proteinler fonksiyonlarını yerine getirebilmek için selenyuma ihtiyaç duyarlar. İnsan vücudunda yaklaşık olarak 100 kadar selenoprotein olduğu tahmin edilmektedir ve bunlardan 30 kadar tanımlanmıştır (37). Selenyum eksikliğinin aslen selenoprotein oluşumunda bir aksama nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Dört selenyum atomu kovalent olarak GSH-Px enzimidaki sisteine bağlıdır ve biyolojik etkilerini bu selenoproteinler yoluyla göstermektedirler. Memeli hücrelerinde en az beş çeşit GSH-Px (klasik GSH-Px, gastrointestinal GSH-Px, plazma GSH-Px, membranla ilişkili fosfolipid hidroperoksit GSH-Px ve epididimise özgü GSH-Px) tanımlanmıştır. Epididimise özgü GSH-Px'te sistein diğerlerinde Se-sistein bulunur. TR, tiyoredoksinin Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat (NADPH)'ye bağlı katalizleyen ve bu nedenle metabolik aktivitesinde düzenleyici rol oynayan, yakın zamanda tanımlanmış bir seleno-sistein içeren enzimdir. Diğer bir selenoprotein ise prohormon tiroksinin (T4) aktif formu olan triiyodotironine (T3) dönüşümünü sağlayan iyodotironin deiyodinaz enzimidir (37, 38).

Selenoprotein P, plazmada bulunan selenyumun %60 kadarını oluşturmaktadır ve taşıyıcı bir protein görevi yapmaktadır. Bununla beraber dolaşımda vasküler endotelial

hücreler ile de ilişkilidirler. Selenoprotein P'nin işlevi her ne kadar net değilse de bazı serbest radikallerin (peroksinitrat) vasküler endotelial hücrelere verdiği zarardan bu hücreleri koruyan bir antioksidan olduğu düşünülmektedir (37).

Selenyum nükleer etkilerini TR aracılığı ile yaparken, antioksidan etkilerini GSH-Px enzimi üzerinden gerçekleştirmektedir (39). Selenyum, bir antioksidan enzim olan GSH-Px'in aktif bölgesinin bir parçasıdır ve GSH-Px ise hücrel membranlara zarar veren lipid peroksidasyonlarını indükleyebilen reaktif oksijen türlerinin oluşumunu azaltarak, hücre içi hidrojen peroksit seviyesini kontrol eden bir enzimdir. Düşük selenyum değerlerinin kanser riskini artırdığı, bağışıklık sistemini azalttığına dair kanıtlar bulunmaktadır (30). Selenyum ile yapılan araştırmalarda antikanserojenik etkisi olduğu kanıtlanmıştır (37, 39-42). Selenyum eksikliği kardiyomiyopati, miyopati ve osteoartropati ile ilişkilidir. Asya ve Afrika'da diyetle selenyum eksikliği, Keshan hastalığı olarak bilinen bir kardiyomiyopati ve Kashin-Beck hastalığı olarak adlandırılan bir osteoartropati ile ilişkilidir. Kronik Se eksikliği, malabsorpsiyon ve uzun süreli Se eksikliği olan parenteral nütrisyonu olan bireylerde de ortaya çıkabilir. Se eksikliği, hücre zarlarını serbest radikallerin verdiği zararlardan koruyan selenyumla ilişkili enzimlerin tükenmesinin bir sonucu olarak miyopatiye neden olabilmektedir (43). Se eksikliğin kardiyovasküler risk artışı ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (7, 8).

2.3. LİPOPROTEİNLER

Lipoproteinler, hidrofob lipidlerin (trigliserit, kolesterol esterleri) birçoğunu kapsayan bir çekirdek ile protein, serbest kolesterol ve fosfolipit tabakasının oluşturduğu küresel bir yapıdadır. Lipoproteinlerin genel fonksiyonları, normalde kanda çözünmeyen lipid yapıların çözünebilir lipid ve protein kompleksleri şeklinde taşınabilmesi için aracı görevi üstlenmeleridir. Lipoproteinler yoğunluklarına, elektroforetik değerlerine, lipid bileşimlerine ve yapılarındaki apoproteinlere göre sınıflandırılırlar (15).

2.3.1. Şilomikronlar

Duedonum ve proksimal jejunumun enterosit hücreleri tarafından oluşturulurlar. Diyet trigliseritleri ve kolesterolün periferik dokulara ve karaciğere taşınmasında rol oynayan, bağırsak tarafından yapılan trigliserit açısından zengin büyük parçacıklardır (44). Enterositler tarafından oluşturulan şilomikronlar, mezenterik lenf aracılığı ile genel dolaşıma katılırlar. Yeni sentez edilen şilomikronlarda apo-B48, A-1ve A-4 adı verilen apolipoproteinler bulunmaktadır.

Apo-C ve apo-E ise dolaşımdaki HDL lipoproteinlerinden aktarılır. Apo B-48 şilomikronun temel apolipoproteinidir. Lipoprotein lipaz enzimi, dolaşımdaki şilomikronlardan serbest yağ asitlerini katalize ederek trigliseritten fakir kolesterolden zengin şilomikron artıklarına dönüştürür ve bunlarda karaciğer tarafından plazmadan temizlenir.

2.3.2. Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein (VLDL)

Yapı ve kompozisyon olarak şilomikrona benzerse de sentez yeri karaciğerdir. Trigliseritten zengindir. Temel apolipoproteini Apo B-100'dür ve aynı zamanda apo E ve apo C içerir. VLDL trigliseritleri, bazı enzimlerle (hepatik lipaz ve lipoprotein lipaz) hidrolize edilir ve sürekli olarak kolesterol içeriği yüksek partiküllere dönüştürülür. VLDL'nin katabolizma sonucu oluşan ürünleri orta dansiteli lipoprotein (IDL)'dir ve hepatik lipazın etkisiyle LDL'ye çevrilir. VLDL'nin yaklaşık yarısı LDL'ye çevrilirken, kalan kısmı VLDL artıkları ve IDL olarak doğrudan doğruya karaciğer tarafından temizlenir.

2.3.3. Orta Dansiteli Lipoprotein (IDL)

Lipazların etkisiyle VLDL'lerden oluşur ve LDL'nin yapı taşıdır. Aterojeniktir ve içermiş oldukları apoproteinlerin bazıları apo B-100 ve apo E'dir. IDL hepatik lipazın etkisiyle işlenmeye devam edilir veya LDL reseptörü tarafından plazmadan çıkarılır.

2.3.4. Düşük Dansiteli Lipoprotein (LDL)

Plazma da başlıca kolesterol taşıyıcı lipoproteindir ve VLDL ile IDL'den üretilmiştir ve aterojeniktir. Plazmadaki toplam kolesterolün yaklaşık %70'i LDL'de bulunmaktadır. Temel apoproteini apo B-100'dür ancak az sayıda apo E içerir ve her LDL bir apo B-100 bulundurur (15).

İnsanda IDL'nin oldukça büyük bir bölümü LDL'ye dönüşür. Bu da diğer birçok memeliye kıyasla insanlarda bulunan yüksek LDL miktarından sorumludur. LDL'nin yaklaşık olarak %30'u karaciğer dışındaki dokularda, %70'i ise karaciğerde parçalanır. Ateroskleroz insidansı ile plazma LDL kolesterolü arasında pozitif bir korelasyon mevcuttur (45).

Lipoproteinlerin plazmadan temizlenme hızını apolipoprotein ve reseptör sayısı belirler. VLDL ve IDL'nin yarılanma ömrü kısa (birkaç dakika ile birkaç saat arası değişir) olduğu için plazmadan hızla temizlenir. LDL'nin yarılanma ömrü uzundur (2-3 gün) ve

plazmadan temizlenmesi uzun sürer. Çünkü, LDL'nin temizlenme işlemine apo B-100 aracılık eder ve apo B-100'ün LDL reseptörüne olan afinitesi apo E'nin afinitesinin yirmi de biridir (15).

2.3.5. Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL)

Periferik dokulardan karaciğere kolesterol taşınmasından sorumludur. Temel apoproteini apo A-1'dir ve apo A-1, A-2, A-3, E ve C apoproteinlerini içerir. Kolesterol ve fosfolipitler açısından zengindir. Çap, yoğunluk, yük açısından sınıflandırılırlar. HDL kolesterol düşüklüğü, artmış koroner kalp hastalık riski ile ilişkilidir. Sigara içenlerde HDL düzeyi düşer, egzersiz yapmak ise HDL'yi artırıcı etkisi bulunmaktadır (15).

Normal HDL, lipitlerin ve lipoproteinlerin oksidasyonunu inhibe ederek ve karaciğerden atılması için arter duvarındaki lipit yüklü hücrelerden fazla kolesterol ve fosfolipidleri geri alarak ateroskleroza karşı koruma sağlar (ters kolesterol taşınması) (46).

2.3.6. Lipoprotein (a)

Kompozisyonu LDL'ye benzerse de protein içeriği fazladır ve LDL'den daha büyük, daha konsantredir Yapısında bulunan apo B-100, apolipoprotein (a)'ya bir disülfür bağıyla bağlanmıştır. Fizyolojik fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Yüksek düzeylerde koroner arter hastalığı ile birliktedir (aterojeniktir).

2.3.7. Apolipoproteinler

Her lipoprotein de bir veya daha fazla apolipoprotein mevcuttur. Apo olarak kısaltılırlar ve bu kısaltmayı A,B,C vb. harfler izler. Bazıları integral, bazıları yüzeyeldir. İntegral olanlar lipoproteinden uzaklaştırılmazlar, yüzeyel olanlar ise diğer lipoproteinlere rahatlıkla transfer olabilirler. HDL'nin en önemli apolipoproteini apo-A, LDL'nin apo B-100'dür. B-100 aynı zamanda VLDL'de de bulunur. Şilomikronun ana apolipoproteini apo B-48'dür. Apo C-1, C-2, C-3 küçük polipeptiddirler ve farklı lipoproteinlere rahatça transfer olabilirler.

Apolipoproteinlerin çeşitli rolleri vardır:

1-Lipoproteinlerin yapısal bir parçasını oluştururlar.

2-Enzim kofaktörü olarak (apo C-2 lipoprotein lipaz için, apo A-1 lesitin ise kolesterol açıl transferaz (LCAT) için) işlev görürler.

3-Enzim inhibitörü olarak (apo A-2 ve apo A-3 lipoprotein lipaz için, apo C-1 kolesterol ester transfer proteini için) işlev görürler.

4-Dokularda lipoprotein reseptörleri ile ilişki kuran reseptörlerdir (LDL için apo B-100 ve apo E, HDL reseptörü için apo A-1).

Apo A-4'ün şilomikron metabolizmasında rolü olduğu ve tokluk glukoz homeostazında düzenleyici bir görevi olduğu düşünülmektedir. Diyabet ve obezite tedavisinde potansiyel bir hedef olabilir. Apo D ise nörodejeneratif hastalıklarla ilgili olabileceğine inanılmaktadır (45).

2.4. DİYABETTE DİSLİPİDEMİ

Lipoprotein düzeyleri, serum glukoz düzeyleri ve insülin etkinliğine oldukça bağlıdır. Tip 1 diyabette LDL kolesterol ve trigliserit te hafif artış olurken, HDL kolesterol düzeylerinde hemen hiç değişiklik olmaz. Tip 2 diyabette ise insülin direnci nedeniyle 'diyabetik dislipidemi' görülmektedir. Bunun tipik özelliği ise yüksek trigliserit düzeyleri, yüksek LDL kolesterol ve düşük HDL kolesteroldür.

Tip 1 diyabette, insülin tedavisine bağlı olarak yağ dokusundaki lipoprotein lipaz aktivitesindeki ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) partiküllerinin dönüşümündeki artış nedeniyle, normal trigliserit düzeyleri ve üst sınırdan ya da hafif yüksek HDL kolesterol düzeyleri mevcuttur. Ancak LDL ve HDL partiküllerindeki kalitatif artış aterojenik olabilir.

Tip 2 diyabette ise, bir takım lipid ve apolipoprotein bozuklukları bulunmaktadır. Buna bağlı olarak, orta düzeyde açlık ve tokluk trigliserit yüksekliği ve HDL düşüklüğü, şilomikron ve VLDL kalıntılarını ve küçük yoğun LDL partiküllerini içeren trigliseritten zengin lipoprotein yüksekliği gelişir. Trigliseritlerin ve apo B-100'ün artan sekresyonu ile birlikte büyük VLDL partiküllerinin fazla üretimi, küçük yoğun LDL üretimine ve HDL düşüklüğüne yol açar. Artan apo C konsantrasyonuna bağlı olarak büyük VLDL kolesterol partiküllerinin bozulmuş klirensi, daha dirençli bir hipertrigliseridemiye neden olmaktadır ve bu da Tip 2 diyabetlilerde hipertrigliseridemi için çift yönlü bir defekt olduğunu göstermektedir (14).

Lipit değerlerinin aşağıda belirtilen düzeylerde tutulması hedeflenmelidir fakat son zamanlardaki çalışmalarla bu değerlerden ziyade kişilerin risk değerlendirmesine göre hedef lipit değerlerinin belirlenmesi ön plana çıkmaktadır.

- LDL-kolesterol <100 mg/dl
- Trigliserit <150 mg/dl
- HDL-kolesterol erkek ≥ 40 mg/dl (kadın ≥ 50 mg/dl)
- Non-HDL-kolesterol <130 mg/dl

şayet, 40 yaşın altındaki kişiler statin kullanmıyorsa diyabet tanısı konuğundaki ilk değerlendirmede, daha sonra ise 5 yılda bir olacak şekilde, 40 yaşın üzerindeki hastalarda ise daha sık olacak şekilde lipit profilleri değerlendirilip ona göre hedef belirlenmelidir (10). Çünkü, DM hastalarında ateroskleroz gelişimi diğer bireylere göre çok daha erken ve daha yaygın olmaktadır (47).

Diyabet hastalarında dislipidemi tedavisinde öncelik, sağlıklı bir yaşam tarzı benimsenmesidir. Bu yaşam tarzında düzenli fizik aktiviteler yapmak, fazla kilolu bireylerde kilo kontrolünü sağlamak, sigara içen bireylerin sigarayı bırakmaları çok önemlidir. Bu tür değişiklikler tirigliserit ve LDL kolesterolde düşüklük sağlarken, HDL kolesterolde anlamlı yükseklikler oluşturur. Bundan daha önemlisi ise bu kişilerde lipoprotein değerlerinden bağımsız bir şekilde lipoprotein fonksiyonlarının iyileşmelerine neden olmaktadır.

Diyetle alınan yağ, karbonhidrat ve protein düzeyleri lipit profilini etkileyen sebeplerin başında gelir. Türkiye gibi fazla miktarda karbonhidrat tüketen ülkelerde dislipidemi gelişmesi önemli sebeplerden birisidir ve insülin duyarlılığı ve de trigliserit düzeyleri üzerine olumsuz etkileri mevcuttur. Bu olumsuz etkinin azaltılması için karbonhidrat tüketimini %45-55 gibi seviyelere düşürmek ve hazır rafine gıdalar yerineyse glisemik indeksi daha düşük olan lif içeriği zengin gıdalar tercih edilmelidir. Lifli gıdalarla toplam kolesterol seviyelerinde %5-19 ve LDL-kolesterol seviyelerinde %8-24 oranlarında azalmalara neden olabilmektedir. Ayrıca günlük alınması gereken enerjinin %35'inden azını yağlar oluşturmalıdır. Bunun aksine günlük alınan yağ miktarı fazla olursa kan lipit seviyeleri üzerine olumsuz etkileri olabilir (10).

2.5. SERBEST RADİKALLER VE ANTİOKSİDANLAR

Serbest radikaller, eşleşmemiş elektronu bulunan oldukça reaktif moleküllerdir. Kararlılık kazanmak için ya bir elektron verirler ya da bir elektron kazanırlar. Serbest radikaller, nükleik asitlere, proteinlere ve hücre zarında ve lipoproteinlerde bulunan lipitlere hasar verir. Verdiklere hasar sonucu kanser, ateroskleroz, koroner arter hastalığı ve otoimmün hastalıklar gelişebilir. Biyolojik sistemler için en zararlı olan radikaller oksijen radikalleridir (bazen reaktif oksijen türleri (ROP) olarak adlandırılırlar). Bunlar özellikle süperoksit, hidroksil ve perhidroksildir. Bu serbest radikallerin yaptığı hasara oksidatif hasar denir ve bu hasara karşı vücudun geliştirdiği koruyucu faktörlere de antioksidanlar denmektedir (45).

Tip 2 DM hastalarında, ROP fazla üretimine bağlı olarak dolaşımda daha yüksek oksidatif hasara yol açtığı ve antioksidan savunma sistemini zayıflattığı bildirilmiştir. Artmış ROP üretiminin heksosamin yolları dahil pekçok zararlı yolu aktive ettiği düşünülmektedir. Ayrıca bu hastalarda yüksek serbest yağ asitleri, leptin ve diğer dolaşım faktörleri de ROP aşırı üretimine neden olabilir (48).

2.5.1. Reaktif Oksijen Türleri Kaynakları

Organizmada sürekli devam eden anabolik ve katabolik olaylar esnasında moleküler düzeylerde elektron kaçışları meydana gelir ve bunun sonucunda ROP oluşur.

Reaktif Oksijen Türleri Kaynakları:

I - Normal biyolojik işlemler

1 - Oksijenli solunum

2 - Katabolik ve anabolik işlemler

II - Oksidatif stres oluşturan durumlar

1 – İskemi - Hemoraji - Travma - Radyoaktivite -İntoksikasyon

2 - Ksenobiyotik maddelerin etkisi

a-) İn hale edilenler b-) Alışkanlık yapan maddeler c-) İlaçlar

3 - Oksidan enzimler

- a-) Ksantin oksidaz b-) İndolamin dioksigenaz c-) Triptofan dioksigenaz
d-) Galaktoz oksidaz e-) Siklooksigenaz f-) Lipooksigenaz
g-) Monoamino oksidaz

4 - Stres ile artan katekolaminlerin oksidasyonu

5 - Fagositik inflamasyon hücrelerinden salgılanma (nötrofil, monosit, makrofaj, eosinofil, endotelial hücreler)

6 - Uzun süreli metabolik hastalıklar

7 - Diğer sebepler: Sıcak, güneş ışını, sigara

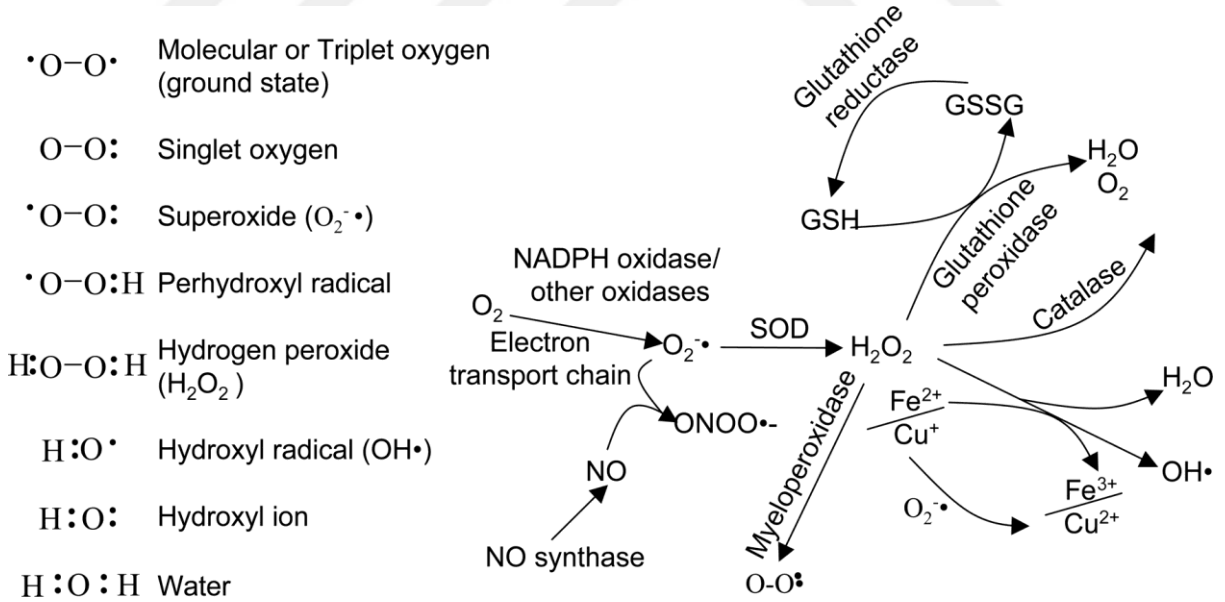
III - Yaşlanma süreci

Reaktif oksijen türlerinin zararları:

- Hücre organel ve membranlarındaki lipid ve proteinlerin yapılarını bozarlar
- Hücre içindeki faydalı enzimlere zarar verip, DNA'yı tahrip ederler
- Mitokondrilerde gerçekleşen oksijenli solunumu tahrip ederler
- Elastaz, proteaz, fosfolipaz, lipooksigenaz, siklooksigenaz, ksantinoksidaz, indolamin dioksigenaz, triptofan dioksigenaz, galaktoz oksidaz gibi litik enzimleri aktifleştirirler.
- Hücrelerin potasyum kaybına neden olurlar.
- Trombositlerin agregasyonunda artışa neden olurlar.
- Dokularda fagositik hücrelerin toplanmasında artışa neden olurlar.
- Kollajen dokuları, savunma da görevli enzimleri ve transmitterleri yıkarlar (49).

Tablo III. Reaktif oksijen türleri (50).

Radikal oksijen türleri	Radikal olmayan oksijen türleri
Süperoksid radikali	Hidrojen peroksit
Hidroksil radikali	Peroksinitrit
Peroksil radikali	Lipit hidroperoksit
Alkoksil radikali	Hipohalöz asit
Semikinon	Ozon
Hemoproteinine bağlı radikal	Azot dioksit
Organik hidroperoksit	Hipokloröz asit
Hidroklorit	Singlet oksijen
Nitrik oksit	N-halojenli aminler



Şekil I. Serbest radikallerin oluşumu ve enzimatik detoksifikasyonu (3).

2.5.2. Süperoksid (O_2^-)

Moleküler oksijenin indirgenmesinde ara basamaktır. Süperoksid serbest bir radikal olmasına karşın kendisi direk olarak fazla bir zarar oluşturmaz. Önemli olan H_2O_2 (hidrojen peroksid) için bir kaynak ve geçiş metal iyonlarının kaynağı olmasıdır. Nötrofil hücrelerinin bakterisid etkisi, apopitozis, inflamasyon oluşumu ve vasküler fonksiyonların düzenlenmesinde görev alır. Azalmış süperoksid düzeyleri, bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlığı artırabilir. Artmış olan süperoksid seviyesi ise Süperoksid Dismutaz (SOD) vasıtasıyla, hidrojen perokside ve oksijene çevrilerek azaltılır. Böylelikle hücrel süperoksid seviyeleri bir denge durumundadır.

2.5.3. Hidrojen Peroksid (H_2O_2)

Doğal bir oksijen molekülü diğer bir molekülden iki tane elektron almışsa peroksid meydana gelir. Oluşan bu peroksid molekülü ise iki tane hidrojen molekülü ile birleşirse H_2O_2 meydana gelir. H_2O_2 hücre ve organellerin membranlarını geçip sitozole diffüze olabilen uzun ömürlü bir oksidan moleküldür. Süperoksid ile reaksiyona girerek hidroksil radikali oluşturur. H_2O_2 , Fe^{+2} ile reaksiyona girerek demiri okside ederken hidroksil radikalini oluştur (25).

2.5.4. Hidroksil Radikali ($HO^{\cdot}$)

Bilinen en reaktif radikaldır ve nükleik asit, protein, karbonhidrat, fosfolipit gibi maddelerle reaksiyona girebilir ve tepkimeye girdiği maddelerden bir hidrojen atomu çıkarılmasını sağlar (51).

2.5.5. Nitrik Oksit (NO)

Nitrik oksit, nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi tarafından yapılır. NO, vasküler tonusun düzenlenmesinde guanilat siklaz enziminin aktive edilmesinde görev alır. NO bazen antioksidan gibi davranarak lipid peroksidasyonuna karşı hücreleri korur. Bununla beraber süperoksid düzeyleri arttığında süperoksid ile reaksiyona girerek peroksinitrit oluşturur (3). Diyabette görülen endotel disfonksiyonundan, endotelde üretilen NO'nin azalmasını sorumlu tutan çalışmalar da bulunmaktadır (52).

Katabolik reaksiyonlar sonucu oluşan serbest radikaller, ayrıca yağlı gıdalarla beslenme, sigara kullanımı, ilaç tedavileri, alkol alımı, pestisitler, radyasyon ve çevresel faktörler etkisiyle de oluşabilir. Oluşan bu serbest radikaller organizmanın bağışıklığını

zayıflatıp birçok hastalığa ve erken yaşlanmaya neden olabilirler. Bundan dolayı, antioksidanlar organizmayı koruyucu bir rol almaktadır ve araştırmalar bu antioksidan maddelerin serbest radikalleri etkisizleştirerek hücrelere ve dokulara zararını engellediğini göstermektedir (53).

Yaşlanma sürecinin hızlanmasında ve yaşlanma ile ilgili dejeneratif hastalıklarda (özellikle aterosklerozis, katarakt, DM, nörodejeneratif hastalıklar, bağışıklık sistemi sorunları ve kanser) serbest radikallerin rolünün önemine dikkat çekilmektedir ve yaklaşık olarak 50 hastalığın patogenezinde, oksidatif stresin sorumlu olabileceği ile ilişkilendirilmiştir.

Katalaz (CAT), GSH-Px, Glutasyon Redüktaz (GR) ve SOD, biyolojik ve biyokimyasal sistemlerde antioksidan etkileri olan enzimlerdir. Antioksidan savunma sistemi, hücreyi serbest radikallerin ya da diğer reaktif moleküllerin oksidatif hasarına karşı koruyarak CAT, GSH-Px, GR, SOD gibi antioksidan enzimler ve ayrıca E vitamini, C vitamini, A vitamini, Se, transferrin, laktoferrin gibi nonenzimatik antioksidanlar bu savunma sisteminde büyük önem taşımaktadır. Oluşan bu serbest radikallerin olumsuz etkileri antioksidan savunma sistemi tarafından kontrol edilmektedir (54).

2.5.6. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px)

Glutasyon peroksidaz, önemli bir hücre içi enzimdir. H_2O_2 'yi suya ve lipid peroksidleri genelde mitokondride bazen de stoplazmada alkollerine dönüştürür. Kofaktör olarak selenyum kullanır (55). Selenyum özel bir aminoasit olan selenosistein olarak translasyon sırasında enzimin yapısına katılmaktadır (56). GSH-Px'a selenosistein peroksidaz da denir ve hücreleri oksidatif strese karşı korur. Moron ve Cortozar'a göre metabolizmada 8 farklı GSH-Px bulunmaktadır. Bunların genleri sırayla 3, 14, 5, 19, 6, 6, 1 ve 5 kromozomlarda bulunmaktadır. GSH-Px-1 en fazla bulunan tipidir ve hemen hemen tüm hücrelerde bulunmaktadır. GSH-Px-2 öncelikle gastrointestinal sistemde bulunur. GSH-Px-3 böbreklerde ve özellikle ekstra selüler sıvılarda bulunur. GSH-Px 'in çoğu formu yapı olarak tetrameriktir, ancak sıklıkla fosfolipit hidroperoksit olarak kabul edilen GSH-Px-4 bir monomerdur ve substrat spesifitesinde farklılık gösterir. Bunun nedeni GSH-Px-4'ün fosfolipit hidroperoksitleri parçalayan tek GSH-Px enzimi olmasıdır. Enzim ayrıca oksidatif strese apoptotik cevaba aracılık eden ve sperm olgunlaşmasında peroksidazdan bağımsız yapısal bir role sahip olan bir mitokondriyal izoforma sahiptir. GSH-Px-5 ve GSH-Px-6 aktivitelerinin Se'dan bağımsız olması nedeniyle diğer GSH-Px'lardan farklıdır (55).

Bu selenoenzimin varlığı ilk kez Mills tarafından 1957 senesinde memeli eritrositlerinde bulunmuştur. Özellikle endotel hücrelerinde ve akciğerde en etkili enzimdir. Enzim aktivitesinin yaklaşık %60-75'i ökaryotik hücrelerin stoplazmasında, %25-40'da mitokondrilerde bulunur. GSH-Px, lipidleri hücre içi mesafede peroksidasyondan koruyan en önemli enzimdir ve membrana bağlı bir antioksidan olan E vitamini yetersizliğinde de membranı peroksidasyona karşı korur. Ayrıca ksenobiyotiklerin detoksifikasyonunda da rol alır.

İndirgenmiş formdaki glutatyon, GSH-Px tarafından katalize edilen reaksiyon ile hidrojen peroksitlerle veya lipid peroksitlerle reaksiyona girerek bu moleküllerin detoksifikasyonunda rol oynarken, başka bir glutatyon molekülü ile disülfür köprüsü oluşturarak kendisini oksitlenmiş glutatyon formuna dönüştürür (54).

Glutatyon peroksidaz, peroksit radikallerinin alkollere dönüşmesini katalize edip; eritrositlerin, membran lipidlerinin, hücre zarı, selüler ve subselüler membranların oksidatif hasarlardan korunmasını sağlamaktadır (57). Glutatyon peroksidaz, eritrositleri hemolize karşı korur. Eritrositlerdeki pentoz fosfat yolu, okside glutatyonun (GSSG), Flavin Adenin Dinükleotit (FAD) içeren bir flavoprotein olan glutatyon redüktaz tarafından indirgenmesi için tek Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat (NADPH) kaynağıdır. Redükte glutatyon (GSH), GSH-Px tarafından katalizlenen bir reaksiyon ile H₂O₂'yi ortamdan uzaklaştırır (A,B) (58).



2.5.7. Katalaz (CAT)

Peroksizomlarda bulunmaktadır ve bir hemoproteindir. SOD tarafından oluşturulan H₂O₂, CAT enzimi ile oksijene ve suya parçalamaktadır. Katalaz aktivitesi eritrosit, karaciğer ve böbrekte yoğun olarak bulunmaktadır.



2.5.8. Süperoksid Dismutaz (SOD)

Metalloproteindir ve bir süperoksidi oksijene yükseltgeyip, diğer bir süperoksidi hidrojen peroksid molekülüne indirger.



Üç çeşit SOD enzimi vardır. İlki mitokondride bulunan Mn-SOD, ikincisi sitozolde bulunan Cu-Zn SOD enzimi ve üçüncüsünde Cu elementi bulunduran ve plazmada süperoksid moleküllerini metabolize eden, vasküler endotelde bulunan Cu-SOD'dir (25).

2.5.9. Glutasyon Redüktaz (GR)

Önemli antioksidan enzimlerden biridir. Hücreleri oksidatif hasardan korur ve koenzimi selenyumdur. Yükseltgenmiş glutasyonu, NADPH varlığında indirgenmiş glutatona çevirir. Bu esnada NADP oluşur (59).

2.5.10. Glutasyon-S- Transferaz (GST)

Toksik metabolitlerin glutasyonla konjugasyonunu katalize eder. Üç sitozolik ve birde mikrozomal olmak üzere dört alt tipi vardır. Bu enzimlerin katalitik ve katalitik olmayan görevleri bulunmaktadır. Katalitik görevleri; glutatyondaki sisteine ait olan sülfidril grubu ile yabancı maddelerin elektrofilik kısımlarını nötralize ederek bu maddelerin daha fazla miktarda suda çözünür hale gelmelerine yol açarlar ve böylelikle organizmadan daha kolay atılmalarını ve daha da metabolize olmalarını sağlarlar. Böylelikle zararlı maddelerin kanserojen, mutajen etkilerini azaltıp, hücre içi detoksifikasyonda önemli rolleri olduğunu göstermektedir (60).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışmada 01.04.2019 - 01.10.2019 tarihleri arasında Yozgat Merkez 1 nolu Aile Sağlığı Merkezine kayıtlı yaklaşık 11 000 kişiden, 18 yaşından büyük, yaş ve cinsiyet uyumlu, Diyabetes Mellitus tanısı olan 73 hasta ve diyabetik hasta grubu ile yaş ve cinsiyet uyumlu diyabet tanısı olmayan, 74 kontrol çalışmaya dahil edildi. Bu kişilere çalışma hakkında gerekli bilgiler verildi ve aydınlatılmış onam formları alındı.

Katılanların yaş, cinsiyet, boy, kilo, tansiyon arteriyel değerleri not edildi. Vücut kütle indeksi (VKİ)= (kg cinsinden ağırlık)/(metre cinsinden yükseklik)² formülüyle hesaplandı. Abdominal obeziteyi değerlendirmek için katılımcıların bel çevresi (BÇ) umblikus hizasından yanlarda ise subkostal bölgeden olacak şekilde ayakta ölçüldü. Hastaların kontrol sırasında alınan hemogram, biyokimya tetkikleri, sigara alışkanlığı olup olmadığı not edildi.

Gebelik durumundakiler, ciddi böbrek ve karaciğer yetmezliği, romatizmal hastalığı, aktif enfeksiyonu olan hastalar, selenyum desteği alanlar ile 18 yaş altı ve 79 yaş üstü hastalar çalışma kapsamı dışında bırakıldı.

3.2. Laboratuvar Testleri

Öncelikli olarak Aile Sağlığı Merkezi'ne başvuran çalışmaya dahil edilen katılımcılardan tetkik için kan alınırken glutatyon peroksidaz aktivitesi ve selenyum düzeyi için 5cc ek biyokimya tüpüne kan ayrılarak 5 000 devirde 3 dakika santrifüj edilip ependorf tüpüne aktarılan, sonrasında numuneler Bozok Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi (BİLTEM)'e soğuk zincir ortamında transfer edildi ve burada analiz ön hazırlığına kadar -80 derecelik derin dondurucuda saklandı.

Selenyum ölçümleri için, 1 ml'lik serum örneği, mikrodalga fırında 5 ml suprapure nitrik asit (HNO₃) 5 ml deiyonize su ile teflon kaplarında yakıldı (Milestone D5, ABD). Soğutulduktan sonra yakılan örnekler 50 ml'lik polipropilen tüplere aktarıldı ve deiyonize su ile 20 ml'ye seyreltildi. Eser elementler, indüktif olarak eşleşmiş plazma kütle spektrometresi (ICP-MS) (Thermo Scientific ICAPQc, ABD) kullanılarak ölçüldü. Çalışma parametreleri şu şekilde ayarlandı: Radyofrekans gücü 1550 W, nebulizör gazı 0,96 L / dk, plazma gazı 0,88 L / dk, nebulizatör basıncı 3,01 bar, bekleme süresi 0,01 ms ve püskürtme odası sıcaklığı 3,7 °C.

Örnekleyici sonda, enjeksiyonlar arasında 30 saniye boyunca ultra saf su ile durulama, ardından 45 saniye boyunca % 2 suprapure HNO_3^- ile yıkama ve son olarak 45 saniye boyunca ultra saf su ile durulama yoluyla enjeksiyonlar arasında yıkandı. Sonuçların doğruluğunu sağlamak için, numunelerin ve standartların her ölçümü üç kez tekrarlandı. Kalibrasyon eğrisi için 11 kalibrasyon noktası (1µg/L-250 µg/L) kullanıldı.

Glutasyon peroksidaz ölçümleri için, her bir numuneden 40 µL alınarak GSH-Px kitinde (Human Glutathione Peroxidase 1, Bioassay Technology Laboratory, Şangay) belirtildiği şekilde ön analiz işlemleri gerçekleştirildi. Bunun için numuneler 40 µL alınarak kit ile birlikte gelen mikrolakalara yerleştirildi. Herbir kuyucuğa 10 µL antiGSH-Px-1 antibody, 50 µL streptavidin-HRP eklendi. Mikrolakalar 1 saat boyunca 37 derecede inkübe edildi. Sonrasında plakalar yıkama solüsyonuyla 5 kez yıkandı. Ardından herbir kuyucuğa 50 µL önce solüsyon-A sonra solüsyon-B eklendi ve mikrolakalar 10 dakika boyunca 37 derecede yeniden inkübe edildi. İnkübasyondan sonra herbir kuyucuğa 50 µL stop solüsyonu eklendi ve 10 dakika içerisinde numunelerin ölçümleri ELİSA (BMG LABTECH ClarioStar) cihazında gerçekleştirildi. Kalibrasyon eğrisi 5 noktalı çizildi (30µU/mL, 60 µU/mL, 120 µU/mL, 240 µU/mL, 480 µU/mL) ve r^2 değeri 0,99 bulundu. Standartların hazırlanması için standart solüsyondan 120 µL kullanıldı. Analiz 450 nanometre dalga boyunda gerçekleştirildi. Sonuçlar otomatik regresyon modeliyle elde edildi.

3.3. İstatistik

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulguları istatistiksel analizler için değerlendirirken IBM SPSS Statistics 25 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanılmıştır. Çalışmadaki veriler tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerle (Standart sapma, Ortalama, Frekans) değerlendirilirken bununla beraber niceliksel veriler karşılaştırıldığında normal dağılıma uygun parametreler iki grup karşılaştırıldığında Student-t testi kullanıldı. Normal dağılıma uygun olmayan parametreler ise iki grup karşılaştırılırken Mann Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık $p<0,05$ seviyesinde değerlendirilirken, elde edilen sonuçlar için güven aralığı ise %95 olarak değerlendirildi.

3.4. Etik Onay

Bu çalışma Bozok Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 23.01.2019 tarihinde 2017-KAEK-189_2019.01.23_04 toplantı karar sayısı ile onay alınarak yapılmıştır. Ayrıca proje Yozgat Bozok Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından 6602a-TF/19-303 no ile desteklenmiştir.



4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik Özellikler

Çalışmamızda, hasta grubunda 33 erkek, 40 kadın, kontrol grubunda ise 34 erkek, 40 kadın katılımcı mevcuttu ($p=0,928$). Yaş ortalaması hasta grupta $58,1\pm11,0$ iken, kontrol grubunda $57,4\pm10,3$ idi ($p=0,684$). Vücut kitle indeksleri (VKİ) değerlendirildiğinde hasta grupta $31,0\pm4,8$ kg/m^2 , kontrol grubunda $30,5\pm4,6$ kg/m^2 olarak tespit edildi ($p=0,478$). Hasta ve kontrol grubunda sistolik kan basınçları sırayla $123,3\pm20,8$ mmHg ve $125,5\pm19,6$ mmHg ($p=0,500$) ve diyastolik kan basınçları $74,0\pm11,0$ mmHg ve $74,4\pm10,7$ mmHg ($p=0,530$) ölçüldü. Gruplar arasında cinsiyet, yaş, VKİ ve sistolik kan basıncı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Her iki grup nabız değerleri açısından değerlendirildi (DM grupta $75,4\pm7,0$ atım/dk ve kontrol grubu $73,1\pm6,5$ atım/dk). DM hastaları kontrol grubuna göre daha yüksek nabız değerlerine sahipti ($p=0,038$). Her iki grubun sigara içme durumları incelendiğinde hasta grupta 21 (%28), kontrol grubunda 9 (%12) idi. Hasta grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha fazla sigara içici mevcuttu ($p=0,022$) (Tablo IV). Hasta grupta diyabet tanı yılı ortalama $8\pm6,6$ yıl olduğu görüldü.

Tablo IV. Hasta ve kontrol gruplarının demografik verileri

	HASTA	KONTROL	p
Erkek/Kadın	33/40	34/40	0,928
Yaş (yıl)	$58,1\pm11,0$	$57,4\pm10,3$	0,684
Sigara içimi (paket/yıl)	21 (%28)	9 (%12)	0,022
Diyabet süresi (yıl)	$8\pm6,6$		
Boy (cm)	$161,6\pm8,8$	$161,1\pm8,2$	0,694
Kilo (kg)	$80,6\pm13,4$	$78,9\pm13,1$	0,907
Bel çevresi (cm)	$99,2\pm12,2$	$96,8\pm10,8$	0,206
VKİ (kg/m^2)	$31,0\pm4,8$	$30,5\pm4,6$	0,478
Sistolik kan basıncı (mmHg)	$123,3\pm20,8$	$125,5\pm19,6$	0,500
Diastolik kan basıncı (mmHg)	$74,0\pm11,0$	$74,4\pm10,7$	0,530
Nabız (atım/dk)	$75,4\pm7,0$	$73,1\pm6,5$	0,038

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Glutasyon peroksidaz enzim aktivitesi ($p=0,029$) ve Se değeri ($p<0,001$) DM hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak düşük bulunmuştur (Tablo V).

Tablo V. Hasta ve kontrol gruplarının glutasyon peroksidaz ve selenyum değerleri

	HASTA GRUP	KONTROL GRUP	p
Glutasyon	84,1±82,4	98,7±119,2	0,029
Peroksidaz (μU/mL)			
Selenyum (μg/L)	63,9±13,3	77,4±17,4	<0,001

Çalışmamızda gruplar arasındaki kolesterol ve trigliserit değerlerini incelediğimizde, total kolesterol hasta ve kontrol grubunda sırayla 197,7±40,3 ve 202,1±47,6 mg/dl ($p=0,555$), LDL kolesterol 107,8±28,5 mg/dl ve 108,3±35,6 mg/dl ($p=0,920$), trigliserit 218,6±147,9 mg/dl ve 192,9±135,0 mg/dl ($p=0,127$) olarak bulunmuştur ve total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit için her iki grupta anlamlı bir fark bulunmadı. HDL kolesterol ise 52,7±9,3 mg/dl ve 56,3±9,9 mg/dl olarak bulundu ve diyabetik hasta grubunda HDL kolesterol anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p=0,023$). Glukoz değerleri hasta grubunda 190,1±90,3 mg/dl ve kontrol grubunda 119,3±28,1 mg/dl ($p<0,001$) olarak tespit edildi ve beklendiği gibi hasta grubunda istatistiksel olarak yüksek bulundu. Hasta grupta ise ortalama HgA1c değeri 8,0±2,1 idi. Aspartat aminotransferaz (Ast), Alanin aminotransferaz (Alt) ve kreatinin değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir ilişki saptanmadı (Tablo VI).

Tablo VI. Hasta ve kontrol gruplarının Lipit, Glukoz, Alt, Ast ve Kreatinin değerleri

	HASTA GRUP	KONTROL GRUP	P
Total kolesterol (mg/dl)	197,7±40,3	202,1±47,6	0,555
LDL kolesterol (mg/dl)	107,8±28,5	108,3±35,6	0,920
HDL kolesterol (mg/dl)	52,7±9,3	56,3±9,9	0,023
Trigliserit (mg/dl)	218,6±147,9	192,9±135,0	0,127
Glukoz (mg/dl)	190,1±90,3	119,3±28,1	<0,001
HgA1c (%)	8,0±2,1		
Alt (IU/L)	16,1±7,2	17,5±12,3	0,941
Ast (IU/L)	15,8±5,4	17,4±7,5	0,144
Kreatinin (mg/dl)	1,0±0,4	1,0±0,2	0,792

Alt: Alanin Aminotransferaz, Ast: Aspartat Aminotransferaz, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, HgA1c: Glikozillenmiş Hemoglobin A1c

Hemogram değerlerinde ise Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW), Platelet, Ortalama Trombosit Hacmi (MPV), Lenfosit ve Hemoglobin (Hg) için anlamlı bir ilişki yokken, Lökosit (p=0,03), Nötrofil (p=0,03) ve Monosit (p=0,01) için istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo VII).

Tablo VII. Hasta ve kontrol gruplarının Hemogram değerleri

	HASTA	KONTROL	p
Lökosit (10 ³ /mm ³)	7,4±2,1	6,4±1,8	0,03
RDW (%)	14,7±1,1	14,5±1,4	0,489
Platelet (10 ³ /mm ³)	263,4±60,3	234,1±60,0	0,06
Nötrofil (10 ³ /mm ³)	4,3±1,5	3,6±1,2	0,03
MPV (fL)	10,1±1,0	10,2±1,1	0,512
Monosit (10 ³ /mm ³)	0,4±0,13	0,36±0,11	0,010
Lenfosit (10 ³ /mm ³)	2,5±0,8	2,2±0,8	0,157
Hgb (g/dl)	14,0±1,5	14,1±1,3	0,455

RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği, MPV: Ortalama Trombosit Hacmi, Hgb: Hemoglobin

Tablo VIII. Selenyum ve Glutasyon Peroksidaz düzeylerinin diğer verilerle Pearson korelasyon analizi

DEĞİŞKENLER	SELENYUM		GLUTATYON PEROKSİDAZ	
	r	p	r	p
Yaş (yıl)	-0,095	0,425	0,019	0,871
Diyabet süresi (yıl)	0,055	0,645	-0,151	0,201
Sigara (paket/yıl)	-0,032	0,889	-0,051	0,827
Boy (cm)	0,133	0,261	0,236	0,045
Kilo (kg)	0,046	0,701	0,180	0,127
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	-0,039	0,745	0,051	0,668
Bel çevresi (cm)	-0,045	0,708	0,167	0,157
Sistolik kan basıncı (mmHg)	0,043	0,715	-0,004	0,972
Diastolik kan basıncı (mmHg)	0,019	0,871	0,225	0,056
Nabız (atım/dk)	-0,134	0,258	-0,047	0,692
HDL-C (mg/dl)	0,158	0,181	-0,057	0,629
LDL-C (mg/dl)	-0,249	0,034	-0,211	0,073
Trigliserit (mg/dl)	0,101	0,396	-0,066	0,578
Glukoz (mg/dl)	0,044	0,709	-0,045	0,706
HgA1c (%)	0,110	0,356	-0,098	0,408
Kreatinin (mg/dl)	0,068	0,567	0,152	0,199
Ast (IU/L)	-0,100	0,400	-0,080	0,503
Alt (IU/L)	0,031	0,792	-0,117	0,323
Lökosit (10 ³ /mm ³)	0,001	0,993	0,067	0,592
RDW (%)	-0,081	0,518	-0,010	0,935
Platelet (10 ³ /mm ³)	0,103	0,409	0,069	0,580
Nötrofil (10 ³ /mm ³)	-0,086	0,491	0,032	0,799
MPV (fL)	-0,180	0,149	0,056	0,655
Monosit (10 ³ /mm ³)	-0,073	0,561	0,172	0,168
Lenfosit (10 ³ /mm ³)	0,221	0,075	-0,026	0,837
Hgb (g/dl)	0,123	0,327	0,061	0,626

Ast: Aspartat Aminotransferaz, Alt: Alanin Aminotransferaz, MPV: Ortalama Trombosit Hacmi, RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği, Hgb: Hemogloblin, HDL-C: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, LDL-C: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, HgA1c: Glikozillenmiş Hemogloblin A1c

Selenyum ve glutatyon peroksidaz düzeyi ile veriler arasında yapılan Pearson korelasyon analizinde; Selenyum ile LDL kolesterol arasında negatif korelasyon ($r = -0,249$, $p = 0,034$) tespit edilirken, Glutatyon peroksidaz ile boy ($r = 0,236$, $p = 0,045$) arasında pozitif korelasyon olduğu bulundu. Glutatyon peroksidaz ile Selenyum diğer parametreler ile ayrı ayrı karşılaştırıldığında Tablo VIII' deki sonuçlar elde edildi.



5. TARTIŞMA

Diyabetes mellitus, insülin hormonundaki eksiklik veya insülinin etkisindeki bozukluklar nedeniyle organizmanın karbonhidrat (KH), yağ ve proteinlerden yeteri kadar faydalanamadığı, kronik bir metabolizma bozukluğudur (10). Diyabet hastalarında yapılmış olan uzun süreli çalışmalarda kötü glisemik kontrolün başta mikrovasküler komplikasyonlar olmak üzere metabolik ve makrovasküler komplikasyonların daha sık ortaya çıktığı bildirilmiştir (14).

Diyabette hiperglisemi görülür. Yapmış olduğumuz çalışmada glukoz değerleri beklenen üzere hasta grubunda kontrol grubuna ($p<0,001$) göre anlamlı yüksek bulundu ve hasta grubunda HbA1c değeri ortalaması beklenen hedefin üzerinde $\%8,0\pm2,1$ idi.

Diyabette hiperglisemiye bağlı gelişen komplikasyonlarda bazı mekanizmalar sorumludur. Bu mekanizmalar; artmış ileri glikasyon son ürünleri (AGE), artmış reaktif oksijen türleri (ROP), artmış anjiotensin düzeyleri, artmış inflamatuvar sitokinler, artmış lökosit adezyonu ve artmış protein kinaz C (PKC) aktivitesidir (61). Oksidatif stresin, DM'un geç komplikasyonlarına, ROP aşırı üretimine ve insülin direnci oluşmasına neden olabileceği çalışmalar mevcuttur. Klinik çalışmalarda antioksidan olarak C vitamini, E vitamini ve GSH takviyesinin DM hastalarında insülin duyarlılığını artırdığı bilinmektedir (48).

Reaktif oksijen radikallerinden olan süperoksit ve hidrojen peroksit, mitokondriyal ve enzimatik kaynaklar tarafından tüm hücrelerde üretilmektedir. Üretilen bu reaktif oksijen radikalleri DNA, proteinler ve membran lipidlerinde oksidatif hasara neden olabilmektedir. GSH-Px ise oluşan bu maddelerin zararlı etkilerini sınırlamak için hidrojen peroksidi enzimatik olarak suya indirgeyen hücre içi bir antioksidan enzimdir (62). Diyabette artmış olan serbest radikaller, antioksidanlar ile arasındaki dengenin serbest radikaller lehine değişmesiyle DM'un komplikasyonlarına sebep olabilmektedir (25). Diyabetik komplikasyonların gelişmesi ve ilerlemesinde, serbest radikallerin lipitlere, proteinlere ve DNA'ya zarar vermesi sonucu olduğu düşünülmektedir (63). Yapılan bir çalışma, nefropatisi olmayan kontrolsüz diyabetik hastalarda alyuvar GSH, GSH-Px ve GR düzeylerinin, yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde azaldığını göstermektedir. Bizim çalışmamızda GSH-Px aktivitesi literatür ile uyumlu olarak diyabetli hastalarda anlamlı düşük bulunmuştur. Bu enzimlerin azalması, oksidatif stresin artmasına yol açan GSH konsantrasyonundaki bir azalmadan kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte, kan şekeri

seviyesinin yükselmesinin, glutatyon kullanımının artmasına katkıda bulunan, artan oksidatif stresten kaynaklandığı bildirilmiştir (64). Sedighi ve ark. (65) 115 Tip 2 DM hastası ve 38 kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada, mikroalbuminürisi olmayan DM hastaları, mikroalbuminürisi olan DM hastaları, makroalbuminürisi olan DM hastaları kontrol grubu ile karşılaştırmalı çalışmasında, plazma Se ve GSH-Px konsantrasyonları makroalbuminüri olan diyabetik hastalarda diğer gruplara göre anlamlı düşük tespit edilmiştir. Albuminüri (rastgele idrar örneğinde Alb/Cr) plazma Se ve GSH-Px konsantrasyonları ile negatif korelasyon göstermiştir. Sonuç olarak, plazma Se ve GSH-Px düzeyleri makroalbuminüri tip 2 diyabetik hastalarda daha düşük bulunmuş ve diyabetik nefropati evresi ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir. GSH-Px-1'in son zamanlarda kronik hastalıkların başlangıcı ve gelişiminde rol oynayabileceği, klinik verilerin insan GSH-Px-1'in gen varyantlarının yüksek diyabet riski ile ilişkilerini göstermiştir. Farelerde GSH-Px-1'in devre dışı bırakılması ve aşırı ekspresyonunun sırasıyla Tip 1 ve Tip 2 diyabet benzeri fenotipleri indükleyebileceği gösterilmiştir (66). Yine benzer olarak DM hastalarında serum GSH-Px aktivitesinin azalmış olduğu rapor edilmektedir (67). Bu çalışmalardan farklı olarak, Gunawardena ve ark. (68) Tip 2 DM hastalarının ve prediyabet hastalarının GSH-Px aktivitelerini kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır. Bu da hiperglisemide ve hatta prediyabetikler de yüksek oksidatif stresi önlemek için organizmanın yanıtı olarak değerlendirmişlerdir. Yapmış olduğumuz çalışmada GSH-Px enzim aktivitesi değerlerini, DM grubunda kontrol grubuna göre düşük olduğunu tespit ettik ($p=0,029$). Bu sonuç, genel literatür bilgileri ile paraleldir ve diyabette artan oksidatif stres nedeniyle azalan GSH-Px enzim aktivitesi, diyabetin komplikasyonlarının gelişmesinde ve ilerlemesinde rol alabileceği yönünde olmakla beraber daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Glutatyon peroksidaz yetersizliği, Se eksikliğine bağlı olabilir, çünkü Se bu enzimin integral bir parçasıdır (67). Selenyum, temel selenoproteinlerin biyosentezinde rol oynayan ve DM patogenezinde ve etyolojisinde hala tartışılan bir eser elementtir (69). Usha Joshi ve ark. (70) yaptıkları bir çalışmada, 50 DM hastası ve 50 kontrol grubunda serum Se düzeyleri karşılaştırılmış ve DM olan grupta bizim çalışmamıza paralel olarak Se değerleri anlamlı düşük tespit edilmiştir. Yine, Akinloye ve ark. (71) 50 DM hastası ve 40 diyabeti olmayan kişiyle yaptıkları çalışmada diyabetik grupta serum Se düzeyi istatistiksel anlamlı düşük bulunmuş, bunun da diyabet patogenezinde rol alabileceği belirtilmiştir. Wang ve ark. (72) 13 460 kişiyi kapsayan bir metaanalizde, serum Se seviyeleri düşük olduğunda veya Se seviyeleri yüksek olduğunda, DM ile aralarında pozitif korelasyon olduğunu, bunun da serum Se ve Tip

2 DM arasında U şeklinde doğrusal olmayan doz-yanıt ilişkisini gösterdiği vurgulanmıştır. Bu çalışmada yüksek Se seviyelerinin GSH-Px aktivitesini artırdığı ve bunun da insülin direncini artırdığı ve DM'a neden olduğu, diğer taraftan kronik bir hastalık olan DM'ta artmış inflamasyona sekonder Se seviyelerinde ise düşmeye neden olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Asemi ve ark. (73) oral antidiyabetik almayan GDM'li hastalarda yaptıkları araştırmada, gebeliğin 24-28. haftası itibarıyla 6 hafta, 200 mikrogram Se sublementi vermiş, sublement alan gebeleri, almayan grup ile karşılaştırıldıklarında plazma glukozunda ve insülin direncinde azalma tespit etmişler ve bu çalışma ile Se takviyesinin glukoz metabolizmasına olumlu yansıdığını göstermiştir. Song Mao ve ark. (74) tarafından yapılmış 20 294 Kafkasyalı kişiyi kapsayan metaanalizde Se suplementasyonunun tip 2 diyabeti önlemede ve gelişmesinde herhangi bir risk oluşturmadığı sonucuna varılmıştır. Amerika'da 35 533 kişiyi kapsayan bir çalışmada katılımcılara 200 mikrogram Se verilmiş ve 5,5 yıl takip edilmiş, sonuçta Se ve tip 2 DM riski için anlamlı bir sonuç bulunamamıştır (75). Tersine, Se yüksek değerlerinin diyabete neden olabileceğine dair çalışmalar da mevcuttur. Bunun, fazla miktarda alınan Se'un potansiyel olarak diyabetojenik olabileceği ve selenyum bileşiklerinin paradoksal olarak reaktif oksijen türlerini oluşturabileceği ile açıklanabilir (76). Amerika'da 917 kişi üzerinde yapılan kesitsel bir çalışmada yüksek Se değerlerinin DM prevalansında, plazma glukoz ve HgA1c'de artışla ilgili olduğu, fakat daha fazla araştırmaya gerek olduğu vurgulanmıştır (77). İtalya'da 445 yetişkin erkekte yapılan başka bir çalışmada ise yüksek Se değerlerinin dislipidemi ve diyabetle ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır (9). Stranges ve ark. (78) tarafından yapılan ve 1 202 (600 Se alıcısı ve 602 plasebo) diyabeti olmayan katılımcıya 7 yıl boyunca 200 mikrogram/gün Se takviyesi verilmiş ve Se takviyesinin tip 2 DM riskini artırabileceği belirtilmiştir. Ayrıca 2018 yılında Amerika'da yapılan 19 931 kişinin Se seviyelerinin incelendiği büyük çaplı bir araştırmanın sonucuna göre, Se seviyesi ile DM arasında pozitif bir korelasyon olduğu, fakat mekanizmasının belirsiz olduğu vurgulanmıştır (79). Faghihi ve ark. (80) yapmış oldukları çalışmada tip 2 DM 60 hastada Se'un, kan şekeri, lipit profili ve oksidatif stres üzerindeki etkilerini değerlendirmiş. 3 ay boyunca 200 mikrogram/gün Se verilmiş ve plasebo grubuyla karşılaştırılmış. Se verilen grupta serum glukoz, HgA1c ve HDL kolesterol anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada tip 2 DM hastalarında Se takviyesinin kan şekeri kontrolünde olumsuz etkileri olduğu vurgulanmıştır ve tip 2 DM hastalarında Se takviyesinin ayırım gözetmeden kullanılmasında dikkatli olunması gerektiği belirtilmiştir. Vinceti ve ark. (81) 50 deneysel olmayan, 5 randomize kontrollü çalışmayı dahil ettikleri

metaanalizde, Se maruziyetinin DM için küçük bir risk oluşturduğu sonucuna ulaşmıştır. Bununda birçok gıdaya katılabilen Se nedeniyle bir halk sağlığı sorunu oluşturabileceğini vurgulamışlardır. Yapmış olduğumuz çalışmada DM’li hastaların Se seviyelerini kontrol grubuna göre düşük tespit ettik ($p=0,001$) ve bu düşüklüğü DM’te artan oksidatif strese bağlı fazla antioksidan kullanımına yorumladık. Buna rağmen, Se’un diyabet üzerindeki rolü tutarsızdır ve diyabet ve selenyum arasındaki ilişki için hala bir belirsizlik var gibi görünmektedir.

Çalışmamızda GSH-Px ve Se arasında korelasyon tespit edilmedi. Literatürde GSH-Px ve Se arasında korelasyon değerlendirmesinde farklılıklar vardır. Yapılan bazı araştırmalarda Se düşüklüğü ile GSH-Px aktiviteleri arasında korelasyon bulunmaktadır (82). Glenn ve ark. (83) yaptığı bir çalışmada, rastgele seçilen 170 yetişkin üzerinde Se ve GSH-Px’in kesitsel bir analizi yapılmış ve GSH-Px ve Se seviyelerinin birbiriyle pozitif ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Brezilya’da yapılan çalışmada Se takviyesi ile GSH-Px aktivitesinde düşme tespit edilmiş. Selenyum takviyesi ile oksidatif stresin azalması ile birlikte glutatyon peroksidaz aktivitesinin azalması olarak yorum yapılmış (84). Kornhauser ve ark.’nın (85) yaptığı araştırmaya göre 3 grup oluşturuldu (1.Grup: Mikroalbuminürisi olan DM hastaları, 2. Grup: Mikroalbuminürisi olmayan DM hastaları, 3. Grup:kontrol grubu). Grup 1 ve 2’de Se değerleri benzerdi. GSH-Px konsantrasyonları 1. grupta, 2. ve 3. gruba göre anlamlı derece düşüktü. Mikroalbuminüri ise glukoz yüksekliği ile pozitif korelasyon, Se ve GSH-Px ile negatif korelasyon olduğu bildirilmiş ve böylece diyabetik hastalarda serum Se ve GSH-Px seviyelerinin diyabetik nefropatide rol alabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

Dolaşımdaki lipoprotein düzeyleri, serum glukoz düzeyleri ve insülin hormonu etkinliğine oldukça bağımlıdır ve Tip 2 DM hastalarında insülin direncinin bir özelliği olarak “diyabetik dislipidemi” görülmektedir. Bu dislipideminin özelliği ise yüksek trigliserit düzeyleri, düşük HDL kolesterol ve artmış LDL kolesteroldür. DM’da gelişen bu dislipidemi durumu ateroskleroz oluşumunu artırarak koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı ve serebrovasküler hastalıklara neden olabilmektedir (14). DM hastalığı sigara, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür (86). Yapılan bir metaanalizde, plazma trigliseridindeki her 1 mmol/l’tlik artışta koroner arter hastalığı erkeklerde %32, kadınlarda %76’lık bir artış olduğunu göstermiştir (87). 1979 yılında yayınlanan Framingham (88) çalışmasında, 20 yıllık takipler sonunda Tip 2 diyabetin, koroner kalp hastalığı riski diyabetik olmayanlara göre 2-4 kat fazla bulunmuştur. Bilinen koroner

hastalığı olmayan orta yaş Tip 2 DM hastalarının, daha önce miyokard enfarktüsü geçiren diyabeti olmayan hastalarla benzer koroner hastalık riski taşıdığı bildirilmiştir (75). Epidemiyolojik çalışmalar, diyabetin iskemik inme için de bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Diyabetle ilişkili inmenin patogenezi, aşırı glikasyon ve oksidasyon, endotel disfonksiyonu, artmış trombosit agregasyonu, bozulmuş fibrinoliz ve insülin direncine bağlı gelişmektedir. Makrovasküler komplikasyonlar, egzersiz, kilo kaybı ve dislipideminin tedavisi dahil basit birincil önlemlerle önlenabilir (89). Amerika’da yapılan Honolulu Heart (90) çalışmasında, diyabeti olan ve olmayan 7 549 kişiyi kapsayan çalışmada hastalar 22 yıl boyunca takip edilmiş ve diyabeti olanlar da tromboembolik inme riski diğer gruba göre 2 kat fazla bulunmuştur. Yapmış olduğumuz çalışmada yukarıda belirtilen bilgilere paralel olarak hasta grupta düşük HDL düzeyleri tespit ettik ($p=0,023$), fakat LDL kolesterol, total kolesterol ve trigliserit düzeylerinde anlamlı değişiklik bulunmadı.

Glutasyon peroksidaz, çoklu doymamış yağ asitlerini ve proteinleri, peroksitlerin ve lipit hidroperoksitlerin zararlı etkilerinden korumak için antioksidan sistemin bir parçası olarak işlev gören önemli bir enzimdir (91). Oksidatif stres altında artan reaktif oksijen radikalleri, LDL’nin oksidatif modifikasyonunu destekler ve lipit peroksidasyonundaki bu artış oksitlenmiş LDL seviyelerinde artışa neden olabilir (92). Hücrel glutasyon peroksidazın, LDL kolesterolün hücre aracılı oksidasyonu ile arasında negatif korelasyon mevcuttur (93). Okside LDL kolesterol, reaktif oksijen türleri üretiminin bir sonucu olarak oluşur ve genel olarak normal LDL kolesterole göre daha aterojeniktir (94). Yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında GSH-Px-3 aktivitesi ile kardiyovasküler mortalite arasında negatif korelasyon olduğu ve oksitlenmiş lipoproteinler, ateroskleroz gelişiminde önemli bir faktör ise, bu toksik ürünlerin seviyelerini düşüren endojen antioksidan enzim olan GSH-Px, kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde önemli olduğu vurgulanmıştır (95). Zamora ve ark. (96) 444 katılımcının dahil edildiği kesitsel bir çalışmada, LDL/HDL kolesterol indeksinin antioksidan enzimlerden SOD ve GSH-Px aktivitesi ile negatif korelasyon gösterdiklerini tespit etmişler ve LDL/HDL kolesterol indeksini aterosklerozda, lipit profili ile antioksidan durum arasındaki ilişki için erken bir referans olabileceğini bildirmişlerdir. GSH-Px ile LDL kolesterol arasındaki ilişki için erken bir referans olabileceğini bildirmişlerdir. GSH-Px ile LDL kolesterol arasında yapılan bu çalışmalar göstermektedir ki, GSH-Px eksikliğinde veya oksidatif stres artışındaki durumlara bağlı fazla kullanımında ve artan okside LDL düzeyleri ateroskleroz gelişimini artırmakta ve çeşitli komplikasyonlara neden olabilmektedir. Çalışmamızda ise GSH-Px ile LDL, total kolesterol, trigliserit ve HDL düzeyi arasında korelasyon tespit edilmedi.

Selenyum ve selenoproteinlerin, ROP kaynaklı oksidatif stres, inflamasyon (özellikle monositlerin adezyonu ve göçü, köpük hücre oluşumu), endotel disfonksiyonu dahil olmak üzere ateroskleroz gelişimindeki birçok kilit süreci engelleyebileceği, Se takviyesi sonrası ateroskleroz gelişiminde çok önemli olan inflamatuvar hücre toplanmasında azalma, endotel hücre apoptozunun azalması, oksijen radikalleri ile indüklenen LDL kolesterolün oksidasyonunun ve vasküler kalsifikasyonda baskılanma olabilmektedir (97). Diyabette artan ROP üretimi, aterosklerotik lezyonlarda LDL oksidasyonunu kolaylaştırabilir ve böylece aterosklerozun ilerlemesine neden olabilir (98). Fakat, Wen ve ark.'nın (99) yapmış oldukları 8 198 kişiyi kapsayan kesitsel bir çalışmada serum Se seviyelerinin, serum total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit ile pozitif korelasyon gösterdiğini tespit etmişler ve bu ilişkinin, lipit metabolizmasında görevli genlerin genetik varyasyonları ile veya Se'un LDL reseptör aktivitesinin artışıyla ilgili olabileceğini belirtmişler. Fakat bu ilişkinin nedenselliği konusunda net bir fikir ortaya koyamamışlardır. Yine İspanya'da serum Se değerleri ölçülen 372 gönüllüyü kapsayan bir çalışmada, Se değerleri ile total kolesterol ile LDL kolesterol arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir (100). Tabrizi ve ark. (101) Se takviyesinin glukoz metabolizması ve lipit profili üzerine yapılan 5 büyük çalışmanın incelendiği meta-analizde, Se takviyesinin lipit değerleri üzerine bir etkisinin olmadığı tespit edilmiştir. Yine, diyabetik nefropatisi olan hastalarla yapılan randomize, çift kör plasebo kontrollü klinik bir çalışmada, Se takviyesinin lipit profilleri üzerine bir etkisi olmadığı vurgulanmıştır (102). Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak Se ile LDL kolesterol arasında negatif korelasyon tespit ettik. Hiperkolesterolemi, hipertansiyon ve diabetes mellitus gibi aterojenik risk faktörleri, arteriyel duvarda ROP oluşumunu artırarak oksidatif stres ile sonuçlanıp, aterojeneze katkıda bulunan lipitlerin oksidatif modifikasyonuna, özellikle de okside LDL oluşumuna yol açar (97). Bu mekanizma göz önünde bulundurularak selenyum düzeyi arttıkça LDL kolesterol düzeyinde azalma sağlanması diyabetli hastalarda kardiyovasküler korumayı arttırabileceği düşünülebilir.

Çalışmamıza katılan bireylerin tam kan sayımları değerlendirildiğinde, RDW, platelet, MPV, lenfosit ve Hgb için anlamlı bir ilişki yokken, hasta grupta lökosit, nötrofil ve monosit için istatistiksel olarak anlamlı yüksek değerler bulundu. Bu sonuç diyabette artan oksidatif strese sekonder inflamasyon yanıtının arttığını düşündürdü. Buna paralel olarak Moradi ve ark. (103) diyabet hastaları ile yapmış oldukları çalışmada, normal aralık dahilinde bile

yüksek lökosit sayılarının, diyabette kronik komplikasyonlarla ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları, hasta ve kontrol grubunun sayıca azlığı ve örneklemin 1 nolu Aile Sağlığı Merkezi'ne başvuran hastalardan oluşması nedeniyle sonuçlar tüm DM hastalarına genellenememesidir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, çalışmamızda yaş, cinsiyet uyumlu DM hasta grubu ile kontrol grubu arasında demografik özellikleri, lipit profilleri, karaciğer ve böbrek biyokimya değerleri, tam kan sayımı, Se ve GSH-Px düzeyleri karşılaştırıldı ve korelasyona bakıldı. Diyabetli hasta grubunda Se ve GSH-Px düzeyleri düşük tespit edilirken, Se ve LDL arasında negatif korelasyon olduğu sonucuna varılmıştır. Diyabet hastalığı aynı zamanda, artan oksidatif stres durumu ile ilişkili olması nedeniyle, organizma sürekli bir antioksidan desteğe ihtiyaç duymaktadır ve antioksidan enzimlerin en önemlilerinden GSH-Px'in vücutta kullanımı artabilir ve Se'da bu enzimin yapısında yer aldığından artan GSH-Px aktivitesi, artan selenyum tüketimine bağlı Se eksikliği oluşturabilir. Sonrasında Se eksikliği, GSH-Px düzeylerinde yetersizliğe neden olabilir. Se ve LDL kolesterol arasındaki negatif korelasyon göz önünde bulundurulduğunda kardiyovasküler korumada önemli rol oynayabileceği söylenebilir. Bu etkileri doğrulamak için geniş prospektif çalışmalar ile desteklenmelidir.

ÖZET

Diyabetik Hastalarda Serum Lipit, Selenyum Düzeyi ve Glutasyon Peroksidaz Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Diyabetes Mellitus insülin direnci veya insülin yokluğu ile giden, hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Diyabetes Mellitus'ta gelişen komplikasyonlar insülin eksikliği, insülin direnci, ileri glikasyon son ürünleri, artmış reaktif oksijen türleri gibi nedenlere bağlı gelişebilmektedir. Glutasyon Peroksidaz ve bu enzimin integral bir parçası olan Selenyum elementi, organizmayı serbest radikallerin oksidatif hasarından korumak için önemli görevleri vardır. Glutasyon Peroksidaz aktivitesinin ve Selenyum düzeylerinin Diyabetes Mellitus'ta gelişen komplikasyonlar ve dislipidemi arasında ilişki olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Çalışmada amacımız diyabetik hastalarda serum lipit, Selenyum düzeyi ve Glutasyon Peroksidaz aktivitesinin ilişkisini değerlendirip, kontrol ile karşılaştırmaktır.

Aile Sağlığı Merkezi'ne başvuran 73 Diyabetes Mellitus hastası ve 74 sağlıklı birey olmak üzere toplam 147 olgunun dahil edildiği çalışmada; her iki grup için aile öyküsü, sigara alışkanlıkları, boy, kilo, bel çevresi, diyastolik ve sistolik kan basınçları da kaydedilmiştir. Vücut kütle indeksi ölçümü yapılmıştır. Biyokimya, hemogram, Selenyum ve Glutasyon Peroksidaz için kan alınmış, alınan kanlar uygun koşullarda saklanıp eş zamanlı olarak çalışıldı. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi.

Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu. Hasta grubundaki lökosit, nötrofil ve monosit değerleri laboratuvar referans değerleri ortalamasında olmasına karşın kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. Biyokimyasal parametreler ve lipit profilinden total kolesterol, düşük yoğunluklu kolesterol ve trigliserit değerleri her iki grupta anlamlı bir fark bulunmadı. Yüksek yoğunluklu kolesterol ise hasta grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Glukoz değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu ve hasta grubunda HbA1c değeri ortalaması beklenen hedefin üzerinde idi. Hasta grubun sigara içme durumu kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı değerlendirildi. Glutasyon peroksidaz ve Selenyum değerleri hasta grubunda anlamlı düşük saptandı. Glutasyon Peroksidaz ve Selenyum arasında korelasyon tespit edilmedi.

Sonuçta diyabetli hastalarda artan oksidatif stres artışına baęlı fazla kullanım nedeniyle serum selenyum ve glutatyon peroksidaz aktivitesi dūřūklūęu tespit edilmiřtir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetes Mellitus, Glutatyon Peroksidaz, Selenyum, Lipoprotein



ABSTRACT

Evaluation of Serum Lipid, Selenium Level and Glutathione Peroxidase Activity in Diabetic Patients

Diabetes Mellitus is a metabolic disease characterized by hyperglycemia with insulin resistance or absence of insulin. Complications that develop in diabetes mellitus may develop due to reasons such as insulin deficiency, insulin resistance, advanced glycation end products, and increased reactive oxygen species. Glutathione Peroxidase and the Selenium element, which is an integral part of this enzyme, have important functions to protect the organism from oxidative damage by free radicals. There are studies showing that there is a relationship between Glutathione Peroxidase activity and Selenium levels between complications developing in Diabetes Mellitus and dyslipidemia. Our aim in this study is to evaluate the relationship between serum lipid, Selenium level and Glutathione Peroxidase activity in diabetic patients and compare them with controls.

In the study in which a total of 147 cases, including 73 Diabetes Mellitus patients and 74 healthy individuals, who applied to the Family Health Center; family history, smoking habits, height, weight, waist circumference, diastolic and systolic blood pressures were also recorded for both groups. Body mass index was measured. Blood was taken for biochemistry, hemogram, Selenium and Glutathione Peroxidase, and the blood samples were stored under appropriate conditions and studied simultaneously. Results were evaluated statistically.

There was no significant difference between the two groups in terms of age and gender. Although the leukocyte, neutrophil and monocyte values in the patient group were within the average laboratory reference values, they were found to be significantly higher than the control group. Biochemical parameters and lipid profile in total cholesterol, low density cholesterol and triglyceride values were not significantly different in both groups. High density cholesterol was found to be significantly lower in the patient group. Glucose values were found to be significantly higher in the patient group compared to the control group, and the average HbA1c value in the patient group was above the expected target. The smoking status of the patient group was considered statistically significant compared to the control group. Glutathione peroxidase and Selenium values were significantly lower in the patient group. There was no correlation between glutathione peroxidase and Selenium.

As a result, a decrease in serum selenium and Glutathione Peroxidase activity was detected in patients with diabetes due to overuse due to increased oxidative stress.

Keywords: Diabetes Mellitus, Glutathione Peroxidase, Selenium, Lipoprotein



KAYNAKLAR

1. Cade WT. Diabetes-related microvascular and macrovascular diseases in the physical therapy setting. *Physical therapy*. 2008;88(11):1322-35.
2. Brownlee M, Aiello L, Cooper M, Vinik A, Plutzky J, Boulton A. Chapter 33– complications of diabetes mellitus. *Williams textbook of endocrinology*. 2016;1484:581.
3. Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Endocrine reviews*. 2004;25(4):612-28.
4. Kabel AM. Free radicals and antioxidants: role of enzymes and nutrition. *World Journal of Nutrition and Health*. 2014;2(3):35-8.
5. Suravajjala S, Cohenford M, Frost LR, Pampati PK, Dain JA. Glycation of human erythrocyte glutathione peroxidase: effect on the physical and kinetic properties. *Clinica chimica acta*. 2013;421:170-6.
6. Papp LV, Lu J, Holmgren A, Khanna KK. From selenium to selenoproteins: synthesis, identity, and their role in human health. *Antioxidants & redox signaling*. 2007;9(7):775-806.
7. Lubos E, Sinning CR, Schnabel RB, Wild PS, Zeller T, Rupprecht HJ, et al. Serum selenium and prognosis in cardiovascular disease: results from the AtheroGene study. *Atherosclerosis*. 2010;209(1):271-7.
8. Suadicani P, Hein H, Gyntelberg F. Serum selenium concentration and risk of ischaemic heart disease in a prospective cohort study of 3000 males. *Atherosclerosis*. 1992;96(1):33-42.
9. Stranges S, Galletti F, Farinaro E, D’Elia L, Russo O, Iacone R, et al. Associations of selenium status with cardiometabolic risk factors: an 8-year follow-up analysis of the Olivetti Heart study. *Atherosclerosis*. 2011;217(1):274-8.
10. Akalın S, Satman İ, Yılmaz C. Diyabet Sınıflaması ve Tanı, Diyabet Epidemiyolojisi. İmamoğlu Ş, Satman İ, Akalın S, Salman S, Yılmaz C. Geçmişten Geleceğe Diabetes Mellitus. Vol. 1. Ankara 2015. p. 17-43
11. Cho N, Shaw J, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes J, Ohlrogge A, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes research and clinical practice*. 2018;138:271-81.

12. Satman I, Yılmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes care*. 2002;25(9):1551-6.
13. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincçag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European journal of epidemiology*. 2013;28(2):169-80.
14. Akalın S. Glisemik Bozukluklarda Tanı, Sınıflama ve Tarama. Saygılı F. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Vol. 12. Ankara, 2019. p. 15-31
15. Yılmaz MT, Yavuz DG, Deyneli O, Aydın H, Tarçın Ö, Diabetes Mellitus, Diyabet ve Gebelik. İmamoğlu Ş, Akalın S. *Diabetes Mellitus*. Vol. 3. İstanbul, 2009. p.37-550
16. Richardson SJ, Morgan NG, Foulis AK. Pancreatic pathology in type 1 diabetes mellitus. *Endocrine pathology*. 2014;25(1):80-92.
17. Brunton S. Pathophysiology of Type 2 Diabetes: The Evolution of Our Understanding. *The Journal of family practice*. 2016;65(4 Suppl).
18. Rehman K, Akash MSH. Mechanism of generation of oxidative stress and pathophysiology of type 2 diabetes mellitus: how are they interlinked? *Journal of cellular biochemistry*. 2017;118(11):3577-85.
19. Moussa S. Oxidative stress in diabetes mellitus. *Romanian J biophys*. 2008;18(3):225-36.
20. Association AD. Standards of medical care in diabetes—2013. *Diabetes care*. 2013;36(Supplement 1):S11-S66.
21. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes care*. 2009;32(7):1335-43.
22. Ulusal Diyabet Kongresi. Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi, 2013. p. 83-84
23. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Archives of ophthalmology*. 1984;102(4):520-6.
24. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacology & therapeutics*. 2008;120(1):1-34.
25. Memişoğulları R. Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*. 2005;7(3):30-9.
26. Hofmann S, Brownlee M. Diyabetik Komplikasyonlar. Skyler J.S. *Diyabet Atlası Vol.3*. Miami: Florida, 2007. p. 151-155

27. Orak E, Anardag Rx, Orak H. Selenyum ve Kalp Hastalıkları ile İlişkisi. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi. 2000;28(4):230-8.
28. Combs G, Combs S. The nutritional biochemistry of selenium. Annual review of nutrition. 1984;4(1):257-80.
29. Mehdi Y, Hornick J-L, Istasse L, Dufrasne I. Selenium in the environment, metabolism and involvement in body functions. Molecules. 2013;18(3):3292-311.
30. Safaralizadeh R, Kardar G, Pourpak Z, Moin M, Zare A, Teimourian S. Serum concentration of selenium in healthy individuals living in Tehran. Nutrition Journal. 2005;4(1):32.
31. Başoğlu S, Tek NA. Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER). 2015:175.
32. Combs GF, Watts JC, Jackson MI, Johnson LK, Zeng H, Scheett AJ, et al. Determinants of selenium status in healthy adults. Nutrition journal. 2011;10(1):75.
33. Rayman MP. Food-chain selenium and human health: emphasis on intake. British journal of nutrition. 2008;100(2):256.
34. Kangalgil M, Yardımcı H. Selenyumun İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri ve Diyabetes Mellitusla ilişkisi, Effects of Selenium on Human Health and its Relationship With Diabetes Mellitus. Bozok Tıp Dergisi. 7(4):66-71.
35. Yıldırım İ, Kastal C. Kronik Tonsillitli Olgular ile Normal Olgularda Kan Selenyum ve Glutasyon Peroksidaz Düzeylerinin Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Kahramanmaraş, Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, 2007.
36. Lu J, Jiang C, Kaeck M, Ganther H, Vadhanavikit S, Clement I, et al. Dissociation of the genotoxic and growth inhibitory effects of selenium. Biochemical pharmacology. 1995;50(2):213-9.
37. Brown KM, Arthur J. Selenium, selenoproteins and human health: a review. Public health nutrition. 2001;4(2b):593-9.
38. Avery AM, Avery SV. Saccharomyces cerevisiae expresses three phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidases. Journal of Biological Chemistry. 2001;276(36):33730-5.
39. Lü J, Jiang C. Selenium and cancer chemoprevention: hypotheses integrating the actions of selenoproteins and selenium metabolites in epithelial and non-epithelial target cells. Antioxidants & redox signaling. 2005;7(11-12):1715-27.

40. Shamberger R, Frost D. Possible protective effect of selenium against human cancer. Canadian Medical Association Journal. 1969;100(14):682.
41. Beck MA, Nelson HK, Shi Q, Van Dael P, Schiffrin EJ, Blum S, et al. Selenium deficiency increases the pathology of an influenza virus infection. The FASEB Journal. 2001;15(8):1481-3.
42. Letavayová L, Vlasáková D, Spallholz JE, Brozmanová J, Chovanec M. Toxicity and mutagenicity of selenium compounds in *Saccharomyces cerevisiae*. Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis. 2008;638(1-2):1-10.
43. Burke MP, Opeskin K. Fulminant heart failure due to selenium deficiency cardiomyopathy (Keshan disease). Medicine, science and the law. 2002;42(1):10-3.
44. Feingold KR, Grunfeld C. Introduction to lipids and lipoproteins. endotext [internet]: MDText. com, Inc.; 2018.
45. Rodwell VW, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Weil PA. Lipitlerin Taşınması ve Depolanması. Rodwell VW. Harper'ın Resimli Biyokimyası. Vol.1. Ankara, Güneş Kitabevi, 2019. p. 236-247
46. Moradi H, Pahl MV, Elahimehr R, Vaziri ND. Impaired antioxidant activity of high-density lipoprotein in chronic kidney disease. Translational Research. 2009;153(2):77-85.
47. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. The Lancet. 2006;368(9529):29-36.
48. Tangvarasittichai S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. World journal of diabetes. 2015;6(3):456.
49. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif Oksijen Partikülleri ve Antioksidan Savunma. Türk Nefroloji Diyaliz Transplantasyon Dergisi. 1997; 3-4: 92-95
50. Sezer K, Keskin M. Serbest oksijen radikallerinin hastalıkların patogenezisindeki rolü. FÜ Sağ Bil Vet Dergisi. 2014;28(1):49-56.
51. Young I, Woodside J. Antioxidants in health and disease. Journal of clinical pathology. 2001;54(3):176-86.
52. Praticò D. Antioxidants and endothelium protection. Atherosclerosis. 2005;181(2):215-24.
53. Gökpınar Ş, Koray T, Akçiçek E, Göksan T, Durmaz Y. Algal Antioksidanlar. Su Ürünleri Dergisi. 2006;23(1):85-9.

54. Sarıkaya E, Doğan S. Glutathione Peroxidase in Health and Diseases. Glutathione Peroxidase in Health and Disease: IntechOpen; 2020.
55. Ighodaro O, Akinloye O. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. Alexandria Journal of Medicine. 2018;54(4):287-93.
56. Epp O, Ladenstein R, Wendel A. The refined structure of the selenoenzyme glutathione peroxidase at 0.2-nm resolution. European Journal of Biochemistry. 1983;133(1):51-69.
57. Karataş F, Aşkın U, Halifeoğlu İ, Dönder E. Guatr'lı Hastalarda Antioksidan Vitaminler (A, E ve C), Selenyum ve Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px) Düzeylerinin Araştırılması. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi (Tıp). 2006;20(4):277-80.
58. L.Gross P, MD MJ, A.Mayes P, K.Murray R, L.Rand M, Varghese J. Harper's Illustrated Biochemistry 2019. 185-6 p.
59. Kurokawa T, Kobayashi H, Nonami T, Harada A, Nakao A, Takagi H. Mitochondrial glutathione redox and energy producing function during liver ischemia and reperfusion. Journal of Surgical Research. 1996;66(1):1-5.
60. Anderson ME, Meister A. Glutathione monoesters. Analytical biochemistry. 1989;183(1):16-20.
61. Rask-Madsen C, King GL. Vascular complications of diabetes: mechanisms of injury and protective factors. Cell metabolism. 2013;17(1):20-33.
62. Lubos E, Loscalzo J, Handy DE. Glutathione peroxidase-1 in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. Antioxidants & redox signaling. 2011;15(7):1957-97.
63. Asmat U, Abad K, Ismail K. Diabetes mellitus and oxidative stress—A concise review. Saudi pharmaceutical journal. 2016;24(5):547-53.
64. Waggiallah H, Alzohairy M. The effect of oxidative stress on human red cells glutathione peroxidase, glutathione reductase level, and prevalence of anemia among diabetics. North American journal of medical sciences. 2011;3(7):344.
65. Sedighi O, Makhloogh A, Shokrzadeh M, Hoorshad S. Association between plasma selenium and glutathione peroxidase levels and severity of diabetic nephropathy in patients with type two diabetes mellitus. Nephro-urology monthly. 2014;6(5).

66. Huang J-Q, Zhou J-C, Wu Y-Y, Ren F-Z, Lei XG. Role of glutathione peroxidase 1 in glucose and lipid metabolism-related diseases. *Free Radical Biology and Medicine*. 2018;127:108-15.
67. Komosińska-Vassev K, Olczyk K, Olczyk P, Winsz-Szczotka K. Effects of metabolic control and vascular complications on indices of oxidative stress in type 2 diabetic patients. *Diabetes research and clinical practice*. 2005;68(3):207-16.
68. Gunawardena HP, Silva R, Sivakanesan R, Ranasinghe P, Katulanda P. Poor Glycaemic Control Is Associated with Increased Lipid Peroxidation and Glutathione Peroxidase Activity in Type 2 Diabetes Patients. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2019.
69. Solovyev N, Vanhaecke F, Michalke B. Selenium and iodine in diabetes mellitus with a focus on the interplay and speciation of the elements. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2019;56:69-80.
70. Joshi U, Raut P, Agrawal S, Patra P, Maheshwari B, Apurb M, et al. Evaluation of serum selenium level in patients with uncomplicated diabetes mellitus, Raipur, India. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2011;5(1):70-3.
71. Akinloye O, Ogunleye K, Oguntibeju OO. Cadmium, lead, arsenic and selenium levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *African Journal of Biotechnology*. 2010;9(32):5189-95.
72. Wang X-l, Yang T-b, Wei J, Lei G-h, Zeng C. Association between serum selenium level and type 2 diabetes mellitus: a non-linear dose–response meta-analysis of observational studies. *Nutrition journal*. 2015;15(1):48.
73. Asemi Z, Jamilian M, Mesdaghinia E, Esmailzadeh A. Effects of selenium supplementation on glucose homeostasis, inflammation, and oxidative stress in gestational diabetes: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition*. 2015;31(10):1235-42.
74. Mao S, Zhang A, Huang S. Selenium supplementation and the risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. Springer; 2014.
75. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *Jama*. 2009;301(1):39-51.
76. Drake E. Cancer chemoprevention: selenium as a prooxidant, not an antioxidant. *Medical hypotheses*. 2006;67(2):318-22.

77. Laclaustra M, Navas-Acien A, Stranges S, Ordovas JM, Guallar E. Serum selenium concentrations and diabetes in US adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003–2004. *Environmental health perspectives*. 2009;117(9):1409-13.
78. Stranges S, Marshall JR, Natarajan R, Donahue RP, Trevisan M, Combs GF, et al. Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2007;147(4):217-23.
79. Moon S, Chung HS, Yu JM, Yoo HJ, Park JH, Kim DS, et al. Association between serum selenium level and the prevalence of diabetes mellitus in US population. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2019;52:83-8.
80. Faghihi T, Radfar M, Barmal M, Amini P, Qorbani M, Abdollahi M, et al. A randomized, placebo-controlled trial of selenium supplementation in patients with type 2 diabetes: effects on glucose homeostasis, oxidative stress, and lipid profile. *American journal of therapeutics*. 2014;21(6):491-5.
81. Vinceti M, Filippini T, Rothman KJ. Selenium exposure and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Springer; 2018.
82. de Oliveira Nascimento RGB, Hessel G, Cozzolino SMF, Vasques ACJ, de Sousa Almondes KG, Pimentel JAC, et al. Inflammatory process of patients receiving parenteral nutrition is not exclusively responsible for low selenium and glutathione peroxidase levels. *Nutrition*. 2019;61:202-7.
83. Jacobson GA, Narkowicz C, Tong YC, Peterson GM. Plasma glutathione peroxidase by ELISA and relationship to selenium level. *Clinica chimica acta*. 2006;369(1):100-3.
84. Oliveira-Silva JAd, Yamamoto JUP, Oliveira RBd, Monteiro VCL, Frangipani BJ, Kyosen SO, et al. Oxidative stress assessment by glutathione peroxidase activity and glutathione levels in response to selenium supplementation in patients with Mucopolysaccharidosis I, II and VI. *Genetics and molecular biology*. 2019(AHEAD).
85. Kornhauser C, Garcia-Ramirez JR, Wrobel K, Pérez-Luque E-L, Garay-Sevilla M-E, Wrobel K. Serum selenium and glutathione peroxidase concentrations in type 2 diabetes mellitus patients. *Primary Care Diabetes*. 2008;2(2):81-5.
86. Özkan Y, Çolak R, Koca SS, Dağ S, Kan EK, Sırma N. Diyabet ve hiperlipidemi: Tedavide ne kadar başarılıyız. *FÜ Sağ Bil Derg*. 2008;22(2):97-100.

87. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a metaanalysis of population-based prospective studies. *Journal of cardiovascular risk*. 1996;3(2):213-9.
88. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation*. 1979;59(1):8-13.
89. Lukovits TG, Mazzone T, Gorelick PB. Diabetes mellitus and cerebrovascular disease. *Neuroepidemiology*. 1999;18(1):1-14.
90. Burchfiel CM, Curb JD, Rodriguez BL, Abbott RD, Chiu D, Yano K. Glucose intolerance and 22-year stroke incidence. The Honolulu Heart Program. *Stroke*. 1994;25(5):951-7.
91. Wilke BC, Vidailhet M, Favier A, Guillemin C, Ducros V, Arnaud J, et al. Selenium, glutathione peroxidase (GSH-Px) and lipid peroxidation products before and after selenium supplementation. *Clinica chimica acta*. 1992;207(1-2):137-42.
92. Alghazeer R, Aboulmeedah E, Elgahmasi S, Alghazir N, Almukthar Z, Enaami M, et al. Comparative Evaluation of Antioxidant Enzymes and Serum Selenium Levels in Libyan Atherosclerotic Patients. *Journal of Biosciences and Medicines*. 2019;7(7):51-69.
93. Rosenblat M, Aviram M. Macrophage Glutathione Content and Glutathione Peroxidase Activity Are Inversely Related to Cell-Mediated Oxidation of LDL: In Vitro and In Vivo Studies. *Free Radical Biology and Medicine*. 1998;24(2):305-17.
94. Kattoor AJ, Pothineni NVK, Palagiri D, Mehta JL. Oxidative stress in atherosclerosis. *Current atherosclerosis reports*. 2017;19(11):42.
95. Buijsse B, Lee D-H, Steffen L, Erickson RR, Luepker RV, Jacobs Jr DR, et al. Low serum glutathione peroxidase activity is associated with increased cardiovascular mortality in individuals with low HDLc's. *PloS one*. 2012;7(6):e38901.
96. Zamora-Ginez I, Baez-Duarte BG, Nieva-Vazquez A, García-Aragón KH, Monjaraz-Guzmán E, Mendoza-Carrera F, et al. Relationship of the low-density lipoprotein (LDL)/high-density lipoprotein (HDL) index with antioxidant enzymes and with the oxLDL/HDL index. *Gaceta Medica de Mexico*. 2019;155(5):453-7.
97. Liu H, Xu H, Huang K. Selenium in the prevention of atherosclerosis and its underlying mechanisms. *Metallomics*. 2017;9(1):21-37.
98. Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity: implications for metabolic syndrome, diabetes, hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, and cancer. *Obesity research & clinical practice*. 2013;7(5):e330-e41.

99. Ju W, Ji M, Li X, Li Z, Wu G, Fu X, et al. Relationship between higher serum selenium level and adverse blood lipid profile. *Clinical Nutrition*. 2018;37(5):1512-7.
100. González-Estecha M, Palazón-Bru I, Bodas-Pinedo A, Trasobares E, Palazón-Bru A, Fuentes M, et al. Relationship between serum selenium, sociodemographic variables, other trace elements and lipid profile in an adult Spanish population. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2017;43:93-105.
101. Tabrizi R, Akbari M, Moosazadeh M, Lankarani KB, Heydari ST, Kolahehdooz F, et al. The effects of selenium supplementation on glucose metabolism and lipid profiles among patients with metabolic diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Hormone and Metabolic Research*. 2017;49(11):826-30.
102. Bahmani F, Kia M, Soleimani A, Asemi Z, Esmailzadeh A. Effect of selenium supplementation on glycemic control and lipid profiles in patients with diabetic nephropathy. *Biological trace element research*. 2016;172(2):282-9.
103. Moradi S, Kerman SRJ, Rohani F, Salari F. Association between diabetes complications and leukocyte counts in Iranian patients. *Journal of inflammation research*. 2012;5:7.

EKLER

Ek 1: Sosyodemografik Form (Hasta Grubu)

DİYABETİK HASTA

AD SOYAD:

YAŞ/CİNSİYET:

DOSYA NO: /TARİH:

Diyabet tipi: tip 1

tip 2

Diyabet yılı:

Kullandığı Tedavi: OAD:

İnsülin:

Sigara alışkanlığı:

FİZİK MUAYENE:

BOY:

KİLO:

VKI:

BEL ÇEVRESİ:

TA:

NBZ:

TOTAL KOLESTEROL:

LDL:

HDL:

TRİGLİSERİT:

GLUKOZ:

HBA1C:

KREATİNİN:

AST:

ALT:

SELENYUM :

GLUTATYON PEROKSİDAZ:

Ek 2: Sosyodemografik Form (Kontrol Grubu)

KONTROL GRUBU

AD SOYAD:

YAŞ /CİNSİYET:

DOSYA NO: /TARİH:

FİZİK MUAYENE:

BOY:

KİLO:

VKI:

BEL ÇEVRESİ:

TA:

NBZ:

Sigara alışkanlığı:

TOTAL KOLESTEROL:

LDL:

HDL:

TRİGLİSERİT:

GLUKOZ:

KREATİNİN:

AST:

ALT:

SELENYUM

:

GLUTATYON PEROKSİDAZ: