

T.C.S.B.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İZMİR BOZYAKA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ İZMİR İLİ KHB
GÜNEY SEKRETERLİĞİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

EĞİTİM SORUMLUSU: Doç. Dr. Arif YÜKSEL

TİP 2 DİYABETİK HASTALARDA NEUDESİN
DÜZEYİ VE METABOLİK PARAMETRELER İLE
İLİŞKİSİ

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Övgü KARATAŞ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Arif YÜKSEL

İzmir – 2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	III
TABLOLAR.....	IV
ŞEKİLLER.....	V
KISALTMALAR ve SEMBOLLER	VI
ÖZET.....	IX
ABSTRACT	XI
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Diabetes Mellitus.....	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Tanı ve Sınıflama.....	4
2.1.4. Tarama Endikasyonları ve Tanı Testleri	8
2.1.5. Etiyoloji ve Fizyopatoloji.....	10
2.1.6. Diyabet Tedavisi.....	13
2.1.7. Diyabet Komplikasyonları	16
2.2 Diyabet ve Karotis İntima Media Kalınlığı	22
2.3 Neudesin	23
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	29
3.1 Çalışmanın Tasarımı.....	29
3.2 Hastaların Değerlendirilmesi	29
3.3 Laboratuvar Çalışmaları	30
3.4 İstatiksel Yöntem.....	31
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA.....	38
6. KAYNAKLAR.....	41

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım tez danışmanım İç Hastalıkları Kliniği Eğitim Sorumlusu Doç. Dr. Arif YÜKSEL’e, şükranlarımı sunarım.

Birlikte çalışma ve fırsatı bulduğum hocalarım, Doç. Dr. Oktay BİLGİR, Prof. Dr. Ülkü ERGENE ve Doç. Dr. Selma Tosun’a teşekkürü borç bilirim.

Tez fikrinin ortaya atıldığı günden sonlandığı ana dek tüm aşamalarında desteğini benden hiç esirgemeyen, mesleki tecrübe ve bilgilerinden her zaman yararlanma olanağı bulduğum ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum çok değerli uzmanım Dr.Mehmet ÇALAN’a, tez sürecinde birlikte yol aldığım Dr. Merve UÇAR ve Dr. Yosun ŞAN’a ve tez çalışmalarına destek veren Doç. Dr. Erhan TATAR ve Prof. Dr. Adam USLU’ya teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım süresince birlikte çalışma fırsatı bulduğum bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan Dr.Pınar YENİAY, Dr. Şerife SOLMAZ MEDENİ, Dr. Sinem NAMDAROĞLU, Dr. Tuğba ÇETİNTEPE’ye çok teşekkür ederim.

Hastanedeki ilk günümde tanışma şansına sahip olduğum benden sevgisini ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen kıdemlim ve arkadaşım Dr. Ebru ÖZDEN’e, güzel arkadaşlığı ile yanımda olan Dr. Alev MAHŞER’e çok teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım emeği geçen tüm dahiliye uzmanlarına ve asistan doktor arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Son olarak bugüne gelmemde emeği çok büyük olan, kendimi her daim güvende, mutlu ve şanslı hissetme sebebim canım babam, annem ve kardeşime, tez çalışmalarımda yardımcı olan meslektaşım ve aynı zamanda hayatımı paylaştığım en zor zamanlarımda dahi sabırla bana destek veren yüzümü güldüren hayat arkadaşım Dr. Murat Karataş’a sonsuz teşekkür ederim.

Övgü KARATAŞ

İzmir - 2018

TABLÖLAR

Tablo 1.	Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğerk bozukluklarında tanı kriterleri.....	5
Tablo 2.	HbA1c ölçümlerinde hataya sebep olabilecek durumlar	6
Tablo 3.	Diyabetes Mellitus'un etiyolojik sınıflaması	6
Tablo 4.	Diyabetes Mellitus'un etiyolojik sınıflaması, spesifik diyabet tipleri	7
Tablo 5.	Diyabet tedavisinin biyokimyasal ve kardiyovasküler hedefleri	13
Tablo 6.	Erişkin diyabetli hastalarda beslenme önerileri	14
Tablo 7.	Tip 2 DM'de kullanılan oral antidiyabetikler	15
Tablo 8.	DKA ve HHD'de laboratuvar değerkleri.....	17
Tablo 9.	Demografik ve laboaratuvar verilerinin karşılaştırılması.....	32
Tablo 10.	Neudesin düzeyi ile metabolik değışkenler arasındaki korelasyon analizi.....	36
Tablo. 11	Neudesin ile VKI, HOMA-IR ve KIM arasındaki ilişkinin multiple-linear regresyon analizi ile gösterilmesi	37

ŞEKİLLER

Şekil 1.	Erişkinlerde tip 2 diyabet taraması ve tanılama	9
Şekil 2.	TEMD tip 2 diyabette tedavi algoritması	15
Şekil 3.	DKA ve HHD patogenezi	17
Şekil 4.	Neudesin molekülünün aminoasit dizilimi ve diğer insan MAPR ailesi molekülleri ile karşılaştırılması.....	26
Şekil 5.	Neudesin sinyal yolağı.....	26
Şekil 6.	Neudesin molekülü bloke edilmiş farelerde obeziteye direnç	27
Şekil 7.	Neudesin molekülü bloke edilmiş farelerde artmış sempatik aktivite	28
Şekil 8.	Neudesin molekülü bloke edilmiş farelerde artmış sempatik aktivite ve sonuçları.....	28
Şekil 9.	Yeni tanı tip 2 DM olan hastalar ile kontrol grubundaki normoglisemik bireylerin neudesin düzeyinin bağımsız değişkenlerde t testi kullanılarak karşılaştırılması	34
Şekil 10.	Yeni tanı tip 2 DM olan hastalar ile kontrol grubundaki normoglisemik bireylerin HOMA-IR bağımsız değişkenlerde t testi kullanılarak karşılaştırılması	34
Şekil 11.	Yeni tanı tip 2 DM olan hastalar ile kontrol grubundaki normoglisemik bireylerin karotis intima media kalınlıklarının bağımsız değişkenlerde t testi kullanılarak karşılaştırılması	35

KISALTMALAR ve SEMBOLLER

1.st PG	: 1. saat plazma glukozu
2.st PG	: 2. saat plazma glukozu
A1C	: Glikozillenmiş hemoglobin A1c (HbA1c)
ACE-I	: Angiotensin converting enzim inhibitörü
ADA	: Amerikan Diyabet Derneği (American Diabetes Association)
AGE	: Advanced Glikasyon End-products (İleri Glikasyon Son Ürünleri)
AHA/ACC	: American College of Cardiology/CDC Centre for Disease Control and Prevention
ALT	: Alanin aminotransferaz
APG	: Açlık plazma glukozu
ARB	: Angiotensin reseptör blokeri
ASKVH	: Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık
AST	: Aspartat aminotransferaz
BDNF	: Brain derived neurotrophic factor
DKA	: Diyabetik ketoasidoz
DKB	: Diyastolik kan basıncı
DM	: Diyabetes Mellitus
DPP4-I	: Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörü
GDM	: Gestasyonel diyabetes mellitus
GLP1	: Glukagon like peptit 1
HAPO	: Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HHD	: Hiperglisemik hiperosmolar durum
HOMA-IR	: Homeostasis Model Assesment-Insulin Resistance

hsCRP	: Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein
HT	: Hipertansiyon
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu (İnternational Diabetes Federation)
IFG	: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose)
IGT	: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance)
IL-6	: İnterlökin-6
KAH	: Koroner arter hastalığı
KB	: Kan basıncı
kg	: Kilogram
KH	: Karbonhidrat
KIM	: Karotis intima media
KIMK	: Karotis intima media kalınlığı
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LA	: Laktik asidoz
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol
MAPK	: Mitojen aktive protein kinaz
MAPR	: Membrane-associated progesteron receptor
MI	: Miyokard İnfarktüsü
MODY	: Maturity onset diabetes of the young
NENF	: Neuron-derived neurotrophic factor
NHANES	: National Health and Nutrition Examination Survey
OAD	: Oral antidiyabetik
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
PAI	: Plazminojen aktivatör inhibitör

PCOS	: Polikistik over sendromu
PI3K	: Fosfotidilinozitol 3 kinaz
SGLT-2	: Sodyum glukoz co-transporter-2 inhibitörü
SKB	: Sistolik kan basıncı
SYA	: Serbest yağ asidi
st	: Saat
TEMED	: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TG	: Trigliserit
TGF	: Transforming growth factor
TNF	: Tümör nekrozis faktör
TURDEP	: Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Projesi
UKPDS	: United Kingdom Prospective Diabetes Study
USG	: Ultrasonografi
VEGF	: Vascular endotelial growth factor
VKİ	: Vücut kitle indeksi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

TİP 2 DİYABETİK HASTALARDA NEUDESİN DÜZEYİ VE METABOLİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ

Giriş – Amaç : Diyabet, insülin salgılanması ve/veya dokulardaki insülin yanıtında meydana gelen bozukluklara bağlı olarak kan glukoz düzeyinin yükselmesiyle ortaya çıkan kronik metabolik bir hastalıktır. Diyabetik hastalarda artmış yağ dokusu, obezite, önemli bir sorundur. Adipoz doku disfonksiyonu metabolik ve kardiyovasküler olaylarda etkili olmaktadır. Ayrıca adipoz dokudan salgılanan sitokinlerin, adipokinlerin sekresyonundaki farklılaşma hastalığın ortaya çıkmasında ve/veya ilerlemesinde etkili olduğu düşünülmektedir. Neudesin başlıca adipoz dokudan ve santral sinir sisteminden salgılanan ve enerji metabolizması üzerine düzenleyici görevi olan bir proteindir. Neudesinin nöron ve adipositlerden sentezlenerek sempatik sinir sistemini baskılayarak katabolik süreci yavaşlattığı düşünülmüştür. Biz de araştırmamızda yeni tanı ve naif diyabetik hastalarda serum neudesin düzeyini incelemeyi planladık. Ayrıca neudesinin metabolik ve antropometrik veriler ile ilişkisini inceledik.

Gereç – Yöntem : 2017 yılı Şubat-Mart-Nisan aylarında hastanemiz İç Hastalıkları ve Endokrinoloji polikliniğine başvuran hastalardan araştırma protokolüne uygun olanlar çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Çalışmaya 40 adet yeni tanı almış tip 2 diyabetik hasta ile 40 adet kontrol grubu hastası kabul edildi. Diyabet grubu olguların 24’ü kadın 16’sı erkek kontrol grubu 26’sı kadın, 14’ü erkekti. Yeni tanı diyabetik hastalar ile kontrol grubundaki bireylerin arasında yaş, cinsiyet ve VKİ açısından istatistiksel olarak bir fark saptanmadı.

Serum neudesin düzeyi ise yeni tanı diyabetik hastalarda kontrol grubundaki bireylere göre (Tip 2 DM = 64.69 ± 3.06 ng/ml, Kontrol= 55.52 ± 5.48 ng/ml, $P=0.004^*$) istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.

Açlık kan şekeri (Tip2 DM=154.52 ± 78.63 mg/dl, Kontrol= 91.70 ± 9.08mg/dl, p=<0.001*), serum insülin düzeyi (Tip2 DM=9.17 ± 4.48 µIU/ml, Kontrol=6.92 ± 3.26 µIU/ml, p=<0.001*), HOMA-IR (Tip2 DM=4.07 ± 2.10, Kontrol=1.57 ± 0.72, p=<0.001*), KIM kalınlığı (Tip2 DM=0.73 ± 0.20 mm, Kontrol= 0.64 ± 0.19 mm , p=0.045*), hs-CRP (Tip2 DM=5.59 ± 3.52 mg/l, Kontrol=3.60± 2.60 mg/l, p=0.007*) yeni tanı diyabetik hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.

Sonuç – Tartışma : Yaptığımız çalışmada neudesin düzeyi yeni tanı diyabetik hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek saptandı. Ayrıca VKİ ile de neudesin arasında pozitif korelasyon saptadık. Karotis intima media kalınlığı ve hs-CRP ile neudesin düzeyi arasında korelasyon saptanmadı. Bu veriler bize neudesinin diyabet ve obezite ile potansiyel ilişkili bir protein olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler : Tip 2 Diabetes Mellitus , Neudesin , Karotis İntima Media Kalınlığı, hsCRP, HOMA-IR

ABSTRACT

IN TYPE 2 DIABETIC PATIENS NEUDESİN LEVELS AND RELATIONSHIP BETWEEN METABOLİC PARAMETERS

Introduction: Diabetes is a chronic metabolic disease caused by elevated blood glucose levels due to insulin secretion and / or abnormalities in the tissues response to insulin. Increased adipose tissue, obesity, an important problem in diabetic patients. Adipose tissue dysfunction is effective in metabolic and cardiovascular events. Moreover, cytokines secreted from adipose tissue are thought to be effective in the development and / or progression of differentiation disorders in the secretion of adipokines. Neudesin is a protein that is mainly secreted from adipose tissue and the central nervous system and regulatory role on energy metabolism. Neudes are thought to slow down the catabolic process by suppressing the sympathetic nervous system by synthesizing from neurons and adipocytes. We also planned to investigate the level of serum neudes in new diagnoses and naive diabetic patients in our study. We also examined the relationship between neural metabolism and anthropometric data.

Material -Method : Patients who were admitted to the internal medicine and endocrinology clinics of our hospital in February-March-April 2017 were included according to the study protocol.

Results : 40 newly diagnosed type 2 diabetic patients and a control group of 40 patients were included to the study. 16 patients in the diabetic patients group were male and 24 were female. 14 patients in the control group were male and 26 were of female gender. There were no statistically significant difference between the control group and the diabetic patients group in terms of age, sex, and BMI. Neudesin levels (Type2 DM=64.69 $\pm$ 3.06 ng/ml, Control=55.52 $\pm$ 5.48 ng/ml ,p=0.004*) were statistically high in the group of newly diagnosed diabetic patients.

Discussion: Levels of neudesin in new diagnosed diabetic patients was detected high statistically and significantly in work we do. We also found a positive correlation between neudesin and BMI. No correlation between carotid intima media thickness and hs-CRP. This data suggests that neudesin is a protein associated with diabetes and obesity and a potency.

Key words: Type 2 Diabetes Mellitus, Neudesin, Carotis Intima Media Thickness, hs-CRP, BMI, HOMA-IR



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat (KH), yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır (1). Dünya çapında diyabet prevalansı hızla artarak pandemik bir hastalık olmuştur. Uluslararası diyabet federasyonunun (IDF) tahminine göre 2017 yılında tüm dünyadaki 20-64 yaş arası diyabet popülasyonu 327 milyona ulaşmıştır ve 2045 yılında 438 milyona ulaşması beklenmektedir (2). 2010 yılında ülkemiz erişkin nüfusunda yapılan TURDEP (Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans) çalışmasında diyabet prevalansı %13.7 ve pre-diyabet prevalansı %13.9 olarak bulunmuştur (3).

Tip 2 DM üç patofizyolojik anormallik ile karakterizedir; insülin sekresyonunda bozulma, periferik insülin direnci ve aşırı hepatik glukoz üretimi. Tip 2 DM’de obezite özellikle visseral veya santral olmak üzere çok sıktır. Hastalığın erken dönemlerinde, insülin direncine rağmen glukoz toleransı normal kalabilir, çünkü pankreatik beta hücreleri insülin çıkışını arttırarak kan glukozunu kompanse eder. İnsülin direnci ve kompensatuar hiperinsülinemi ilerledikçe, bazı bireylerdeki pankreatik hiperinsülinemik durumu sürdürmezler. Sonrasında postprandiyal glukoz düzeyinde yükselme ile karakterize bozulmuş glukoz toleransı (IGT) gelişir. İnsülin sekresyonunda daha da azalma ve hepatik glukoz üretiminde artış açlık hiperglisemisi ile birlikte aşikar diyabete yol açar; en sonunda beta hücre yetersizliği ortaya çıkar (4).

Neudesin başlıca adipoz dokudan ve santral sinir sisteminden salgılanan ve enerji metabolizması üzerine düzenleyici görevi olan bir proteindir. Yapılan bir çalışmada neudesin salınımı bloke edilen farelerde yağdan zengin beslenmeye rağmen obeziteye ve hepatosteatoz oluşumuna direnç geliştiği görülmüştür. Aynı çalışmada neudesin salınımı bloke edilen farelerde sempatik sinir sistemi aktivitesi artması sonucu artmış enerji tüketimi gözlenmiştir. Bu bulgulara dayanarak neudesinin nöron ve adipositlerden sentezlenerek sempatik sinir sistemini baskılayarak katabolik süreci yavaşlattığı düşünülmüştür (5). Bugüne kadar neudesin hakkında sınırlı sayıda çalışma yapılmıştır. Bu veriler altında neudesin diyabet,

obezite ve insülin direnci tedavisinde kullanılma potansiyeli olan bir moleküldür. Dünya çapında diyabet prevalansı hızla artarak pandemik bir hastalık olmuştur. Biz de araştırmamızda yeni tanı ve ilaç naif diyabetik hastalarda serum neudesin düzeyini incelemeyi planladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus (DM)

2.1.1. Tanım

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat (KH), yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır (1).

2.1.2. Epidemiyoloji

Dünya çapında diyabet prevalansı hızla artarak pandemik bir hastalık olmuştur. Uluslararası diyabet federasyonunun (IDF) tahminine göre 2017 yılında tüm dünyadaki 20-64 yaş arası diyabet popülasyonu 327 milyona ulaşmıştır ve 2045 yılında 438 milyona ulaşması beklenmektedir (2). 2010 yılında ülkemiz erişkin nüfusunda yapılan TURDEP (Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans) çalışmasında diyabet prevalansı %13.7 ve pre-diyabet prevalansı %13.9 olarak bulunmuştur (3). Hem tip 1 hem de tip 2 diyabet dünya çapında artış göstermekle birlikte, sanayileşmiş ülkelerde daha belirgin olarak artan obezite ve azalan fiziksel aktivite nedeniyle tip 2 diyabetin prevalansı daha hızlı artmaktadır (4).

2017 yılında tespit edilen diyabetik popülasyonun 146 milyonu kırsal alanda 279 milyonu ise kentsel alanda yaşamaktadır. Yapılan tahminlere göre 2045 yılında bu sayıların kırsal kesimde 156 milyon ve kentsel alanda 473 milyon olacağı şeklindedir (2). Diyabet sıklığı erkeklerde kadınlardan hafifçe düşük bulunmuş ancak anlamlı fark görülmemiştir (3). TURDEP-II çalışmasına göre 40-44 yaş grubundan itibaren nüfusun en az %10'u diyabetlidir (3). TURDEP-I ile kıyaslandığında Türkiye'de diyabetin 1998 yılına göre yaklaşık olarak 5 yaş daha erken başladığı düşünülebilir. Diyabet oranları Bursa ve Malatya'da %20'nin üzerinde; Diyarbakır, İstanbul, Antalya, Adana, Gaziantep, İzmir, Denizli, Eskişehir, Ankara ve Konya'da ise %15'in üzerindedir. Diyabet farkındalığı Bursa'da en yüksek, Diyarbakır'da ise en düşüktür (3). ABD'de 2002 yılında ölüme yol açan nedenler arasında 6. sırada yer

almıştır; son verilere göre diyabetin dünya genelinde beşinci ölüm nedeni olduğu ve yıllık neredeyse 3 milyon ölümden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (4).

2.1.3. Tanı ve Sınıflama

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının tanı ve sınıflamasında önemli değişiklikler yapılmıştır. Önce 1997 yılında Amerikan Diyabet Derneği (ADA) yeni tanı ve sınıflama kriterlerini yayımlamış ve hemen ardından 1999'da Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu kriterleri küçük revizyonlarla kabul etmiştir. Daha sonra 2003 yılında, bozulmuş açlık glukozu (IFG) tanısı için ADA tarafından küçük bir revizyon yapılmıştır. Buna karşılık WHO ve IDF tarafından 2006 yılında yayımlanan raporda 1999 kriterlerinin korunması benimsenmiştir (1).

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için 2003 ve 2010 yılı revizyonlarını da kapsayan yeni tanı kriterleri Tablo 1'de görülmektedir (1).

Klasik diyabet semptomları; poliüri, polidipsi, polifaji, halsizlik, ağız kuruluğu ve nokturiden oluşmaktadır (1,4). Tabloya göre, diyabet tanısı dört yöntemden herhangi birisi ile konulabilir. Çok ağır diyabet semptomlarının bulunmadığı durumlar dışında, tanının daha sonraki bir gün, tercihen aynı (veya farklı bir) yöntemle doğrulanması gerekir. Eğer başlangıçta iki farklı test yapılmış ve test sonuçları uyumsuz ise sonucu eşik değerin üstünde çıkan test tekrarlanmalı ve sonuç yine diyagnostik ise diyabet tanısı konulmalıdır(1,6).

Tablo 1. Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri(1)

	Aşkar DM	İzole IGF**	İzole IGT	IFG+IGT	DM riski yüksek
APG (≥ 8 st açlıkta)	≥ 126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	–
OGTT 2.st PG (75 gr glukoz)	≥ 200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl		–
Rastgele PG	≥ 200 mg/dl + diyabet semptomları	–	–	–	–
A1C***	≥ 6.5 (≥ 48 mmol/l)	–	–	–	%5.7-6.4 (39-46 mmol/l)
Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile mg/dl olarak ölçülür. Aşkar DM tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken ‘İzole IFG’ , ‘İzole IGT’ ve ‘IGF+IGT’ için her iki kriterin bulunması şarttır. (**)2006 yılı WHO/IDR raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve IFG 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir. (***)standardize metotlarla ölçülmelidir.					

Kılavuzlar 2010 yılından bu yana, DM tanısında HbA1c kullanımını önermektedir. Ölçüm yöntemlerini standardize etmek için sürdürülen uluslararası çalışmalar ile DM tanısında HbA1c kullanımı mümkün hale gelmiştir. HbA1c ≥ 6.5 saptanması diyabet tanısı koymak için yeterli spesifitede ve HbA1c <5.7 saptanması diyabet tanısı ekartasyonu için yeterli sensitivitededir. Bu sebeple HbA1c kullanımı önemli bir tanısal araçtır. HbA1c seviyesi %5.7-6.4 arasında saptanması durumunda ise kılavuzlar, DM ya da prediyabet tanısı için OGTT ve APG gibi plazma glukoz ölçüm metotlarının kullanılmasını önermektedir (12). APG ve 2.st PG arasındaki konkordans da HbA1c ve diğer glukoz yükleme testleri arasındaki konkordans gibi zaman zaman uyumsuzluk gösterebilir. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) verilerine göre 6.5 ve daha yüksek HbA1c seviyeleri ile konulan diyabet tanısı, APG’nin 126 mg/dl ve üzeri olması ile konulan diyabet tanılarının sadece üçte birini oluşturmaktadır (13). Tablo 2’te HbA1c ölçümünde yanlış sonuçlara neden olabilecek durumlar gösterilmiştir (12).

Tablo 2. HbA1c ölçümlerinde hataya sebep olabilecek durumlar (12)

1.	Hemoglobin varyantları (HbS, HbE, HbF, HbD vb.) HbA1c ölçüm metoduna göre sonuçlar farklılık gösterebilir.
2.	Eritrosit ömrünü uzatan ya da kısaltan durumlar (hemolitik anemiler, demir eksikliği anemisi, karaciğer ve böbrek hastalıkları)
3.	Hemoglobinde kimyasal değişiklikler. Üremi, yüksek doz uzun süre asetilsalisilik asit tedavisi (asetillenmiş Hb)
4.	Glikasyon inhibisyonu (vitamin E ya da askorbik asitle uzun süre tedavi vb) (bu fenomenin klinik önemi üzerine yeterince çalışma bulunmamaktadır.)
5.	Gebelik

IFG olgularında mutlaka OGTT uygulanarak sonucuna göre sadece IFG, IFG+IGT veya diyabet olup olmadıkları araştırılmalıdır. IFG ve IGT, diyabet riskinin arttığı grup olarak isimlendirilmiştir. Eski adlandırmalarda pre-diyabet olarak anılmaktadır (7).

Diyabet tanısı alan hastada diyabet sınıflaması, klinik ve laboratuvar bulgularına göre yapılır (1). Sınıflama tedavi ve takip planı ile çok gerekli olsa da bazı durumlarda hasta klinik olarak kesin bir sınıf içerisinde değerlendirilemez (2). IGT ve IFG sınıflamada yer almamaktadır.

Tablo 3. Diabetes Mellitus'un etiyolojik sınıflaması (7)

I.	Tip 1 DM A.Otoimmün = Tip 1 A (%90) B.İdiopatik = Tip 1 B (%10)
II.	Tip 2 DM A. İnsülin rezistansı B. İnsülin sekresyon eksikliği
III.	Diğer spesifik tipler
IV.	Gestasyonel diyabet

Tablo 4. Diabetes Mellitus'un etiyolojik sınıflaması, spesifik diyabet tipleri (1)

A. β hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları) • 20. Kromozom, HNF-4a (MODY1) • 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2) • 12. Kromozom, HNF-1a (MODY3) • 13. Kromozo, IPF-1 (MODY4) • 17. Kromozom, HNF-1b (MODY5) • 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6) • 2. Kromozom, KLF11 (MODY7) • 9. Kromozom, cel (MODY8) • 7. Kromozom, PAX4 (MODY9) • 11. Kromozom, INS (MODY10) • 8. Kromozom, BLK (MODY11) • Mitokondriyal DNA • 11. Kromozom, Neonatal DM (Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu) • Diğerleri B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler • Leprechaunism • Lipoatrofik diyabet • Rabson-Mendenhall sendromu • Tip A insülin direnci • Diğerleri C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları • Fibrokalkuloz pankreatopati • Hemokromatoz • Kistik fibroz • Neoplazi • Pankreatit • Travma/pankreatektomi • Diğerleri D. Endokrinopatiler • Akromegali • Aldosteronoma • Cushing sendromu • Feokromositoma • Glokagonoma • Hipertiroidi • Somatostatinoma	E. İlaç veya kimyasal ajanlar • Atipik anti-psikotikler • Anti-viral ilaçlar • Beta adrenerjik agonistler • Diazoksid • Fenitoin • Glukokortikoidler • Alfa interferon • Nikotinik asit • Pentamidin • Proteaz inhibitörleri • Tiyazid grubu diüretikle • Tiroid hormonu • Vacor • Diğerleri (post transplant diyabet) F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları • Alström sendromu • Down sendromu • Friedreich tipi ataksi • Huntington korea • Klinefelter sendromu • Laurence-Moon-Biedl sendromu • Miyotonik distrofi • Porfiriya • Prader-Willi sendromu • Turner sendromu • Wolfram (DIDMOAD) sendromu • Diğerleri H. Enfeksiyonlar • Konjenital rubella • Sitomegalovirus • Koksaki B • Diğerleri (adenovirus, kabakulak)
--	---

2.1.4. Tarama Endikasyonları ve Tanı Testleri

Tip 2 DM için tarama testi olarak APG'nin yaygın olarak kullanılması önerilmektedir, çünkü DM tanısının şu anda geçerli kriterlerini karşılayan birçok kişi hastalıktan habersizdir (4). Epidemiyolojik çalışmalar tip 2 DM'nin tanıdan önceki on yıla kadar var olabileceğini ileri sürmektedir ve tip 2 diyabetik hastaların %50 kadarında tanı sırasında bir veya daha fazla diyabetik komplikasyon vardır (4).

Tip 2 diyabetteki duruma karşılık, tip 1 DM tanısı öncesinde uzun bir asemptomatik dönem olması nadirdir(4). Rutin tarama için endikasyon yoktur. Ancak çeşitli toplumlarda araştırma amaçlı aile taramaları (tip 1 diyabetlilerin birinci derece yakınlarında otoantikör taramaları) yapılmaktadır (1).

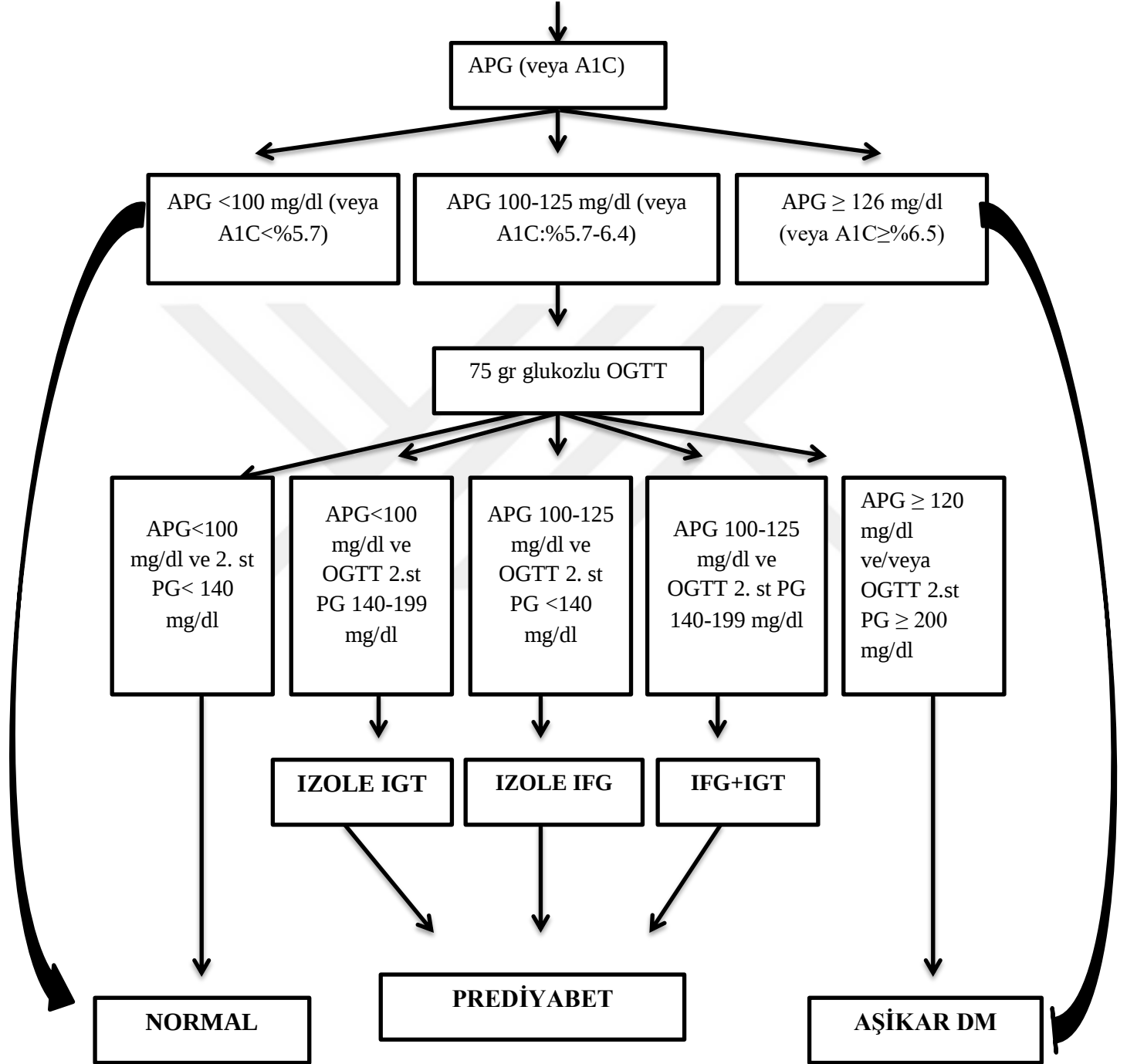
Diyabet açısından herhangi bir risk faktörü taşımayanlar 45 yaşında ve 3 yıl aralıklarla taranmalıdır (1,4,7).

BKİ>25 ve aşağıdaki risk faktörlerine sahip olan hastalar daha erken yaşta ve her yıl taranmalıdır (5,7).

- a. Birinci derece akrabada DM olanlar
- b. GDM tanısı almış veya >4.5 kilogram bebek doğurmuş olanlar
- c. Hipertansifler
- d. HDL<35 mg/dl TG>250 mg/dl olanlar
- e. PCOS tanısı olanlar
- f. Yüksek riskli etnik gruplar
- g. Daha önce IFG veya IGT olanlar
- h. Vasküler hastalığı olanlar
- i. Düşük doğum tartılı olan kişiler
- j. Sedanter yaşam süren fiziksel aktivitesi düşük olanlar
- k. Doymuş yağlardan zengin, posadan fakir beslenenler
- l. Şizofreni hastaları ve antipsikotik ilaç kullanan kişiler

Tip 2 diyabet riski yüksek çocuk ve adolesanlarda, 10 yaşından itibaren 2 yılda bir diyabet taraması yapılmalıdır.

- ≥ 40 yaş ve $BKI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ olan kişileri 3 yılda bir tara
- Risk faktörleri olan kişileri daha erken ve daha sık tara



Şekil 1. Erişkinlerde tip 2 diyabet taraması ve tanılama (1)

2.1.5. Etiyoloji ve Fizyopatoloji

2.1.5.1. Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 DM, nihai olarak pankreatik beta hücrelerini tahrip eden ve insülin eksikliğine yol açan genetik, çevresel ve immunolojik faktörlerin etkileşiminin bir sonucudur. Tip 1 DM otoimmün beta hücre yıkımından kaynaklanır ve bireylerin çoğunda adacık hücreleri ile ilişkili otoimmünite kanıtları vardır (4). Mutlak insülin eksikliği vardır, hastaların %90'ında otoimmün (Tip 1A), %10 kadarında non-otoimmün (Tip 1B) beta hücre yıkımı söz konusudur (1). Tip 1A otoimmün bir hastalıktır. HLA (DR3/DR4) ile güçlü birliktelik göstermektedir (8). Genetik yatkınlığı (riskli doku grupları) bulunan kişilerde çevresel tetikleyici faktörlerin (viruslar, toksinler, emosyonel stres) etkisiyle otoimmünite tetiklenir ve ilerleyici beta hücre hasarı başlar. Beta hücre rezervi %80-90 azaldığı zaman klinik diyabet semptomları ortaya çıkar (1). Otoimmün süreçte hedef olan pankreatik adacık molekülleri şunlardır; insülin, glutamik asit dekarboksilaz (GAD; nörotransmitter GABA'nın biyosentez enzimi), ICA-512/IA-2 (tirozin fosfatazlarla homolog) ve phogrin (insülin sekresyon granülü proteini) (4). Adacık hücre antikoru (ICA), yeni tip 1 DM tanısı konulan hastaların çoğunluğunda (>%75), yeni tip 2 DM tanısı konulan bireylerin önemli bir azınlığında (%5-10) ve nadiren gestasyonel diyabetes mellitus (GDM)'ta pozitifdir (4). Tipik olarak, poliüri, polidipsi, kilo kaybı ve yorgunluk ile ortaya çıkan semptomatik hiperglisemi, sağlıklı bir çocuk veya genç yetişkinde aniden ortaya çıkar (9). Diyabetik ketoasidoza (DKA) yatkındırlar. Son yıllarda fenotip açısından insülin direnci hakim tip 2 diyabete benzeyen, kilolu/obez kişilerde görülen ve 'Double diyabet' , 'Hibrid diyabet' , 'Dual diyabet' veya 'Tip 3 diyabet' olarak adlandırılan tip 1 diyabet formu da tanımlanmıştır (1).

2.1.5.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus

Diyabet tanılı hastaların yaklaşık %90-95'inin tip 2 DM hastası olduğu düşünülmektedir (14). Tip 2 DM üç patofizyolojik anormallik ile karakterizedir; insülin sekresyonunda bozulma, periferik insülin direnci ve aşırı hepatik glukoz üretimi (4). Genellikle insülin direnci tip 2 diyabetin öncesinden başlayarak uzun yıllar tabloya hakim olmakta, insülin sekresyonunda ciddi azalma ise diyabetin ileri

dönemlerinde veya araya giren hastalıklar sırasında ön plana geçmektedir (1). Hastalığın erken dönemlerinde, insülin direncine rağmen glukoz toleransı normal kalabilir, çünkü pankreatik beta hücreleri insülin çıkışını arttırarak kan glukozunu kompanse eder. İnsülin direnci ve kompensatuar hiperinsülinemi ilerledikçe, bazı bireylerdeki pankreatik hiperinsülinemik durumu sürdüremezler. Sonrasında postprandiyal glukoz düzeyinde yükselme ile karakterize bozulmuş glukoz toleransı gelişir. İnsülin sekresyonunda daha da azalma ve hepatik glukoz üretiminde artış açlık hiperglisemisi ile birlikte aşikar diyabete yol açar; en sonunda beta hücre yetersizliği ortaya çıkar (4). Hepatik glukoz çıkışının artması açlık plazma glukozunda artışa sebep olurken, dokuların glukoz kullanımının bozulması postprandiyal hiperglisemiye sebep olur (15).

İnsülin duyarlılığı yaş, etnik köken, ağırlık, vücut yağı (özellikle karın), fiziksel aktivite ve ilaçlar dahil birçok faktörden etkilenir (10). Güçlü bir genetik yatkınlık söz konusudur. Ailede genetik yoğunluk arttıkça, sonraki nesillerde diyabet riski artar ve hastalık daha erken yaşlarda görülmeye başlar (1). DM gelişimi için en yüksek risk $BKI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ olması durumunda ortaya çıkmaktadır (16). Yetişkinlerde vücut ağırlığında her 1 kg artış için diyabet riskinde %4.5 artış saptanmıştır (17). Artmış yağ doku kütlesi, plazmadaki serbest yağ asidi ve adiposit ürünlerinde (esterleşmemiş serbest yağ asitleri, leptin, IL-6 (interlökin-6), TNF- α (tumor necrosis factor-alfa), adiponektinler gibi) artışa sebep olur. Adipokinler iştahı ve vücut ağırlığını düzenlemesi dışında insülin duyarlılığını da düzenler. Serbest yağ asitleri ve bazı adipokinler iskelet kası ve karaciğerde insülin rezistansı gelişmesine sebep olurlar (4).

Hastalık genellikle sinsi başlangıçlıdır. Pek çok hastada başlangıçta hiçbir semptom yoktur. Bazı hastalar ise bulanık görme, el ve ayaklarda uyuşma ve karıncalanma, ayak ağrıları, tekrarlayan mantar enfeksiyonları veya yara iyileşmesinde gecikme nedeniyle başvurabilirler. Başlangıçta DKA'ya yatkın değildir. Ancak uzun süreli hiperglisemik seyirde veya beta hücre rezervinin azaldığı iler dönemlerde DKA görülebilir (1).

2.1.5.3. Gestasyonel Diyabet

GDM, gebelik sırasında başlangıçta veya ilk tanımda glukoz intoleransı olarak tanımlanmaktadır (18). Fizyopatolojisinde gebeliğe bağlı insülin direnci ve genetik yatkınlık yer almaktadır. Genellikle asemptomatiktir. Sıklıkla doğumla birlikte düzelir. Ancak sonraki gebeliklerde tekrarlar (1). Anormal glikoz seviyeleri için tarama genellikle gebe kadınların bakımının rutin bir bileşeni olarak önerilir (18). Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) çalışmasında daha önce normal kabul edilen PG seviyelerinde dahi 24-28. haftalardaki maternal hipergliseminin neonatal, maternal ve fetal olumsuz sonuçlar gösterdiği izlenmiştir (19).

2.1.5.4. Diğer Spesifik Diyabet Tipleri

Diyabetin monogenik biçimleri mekanizmasına göre insülin sekresyonunda defekt, insüline veya insülin direncine kusurlu yanıt gibi mekanizmalar içermektedir. Diyabetin monojenik formlarında, ilgili gen, hastalığa neden olmak için gerekli ve yeterlidir. Başka bir deyişle, genetik olarak yatkınlığı olan bir kişinin klinik olarak diyabet geliştirip geliştirmediğinin belirlenmesinde çevresel faktörler çok az rol oynar ya da hiç rol oynamaz. Diyabetin monojenik formları genelde küçük yaşta hastalarda, çoğunlukla yaşamın ilk 2-3 onlu ayında teşhis edilir. Bununla birlikte, kan şekerinde hafif, asemptomatik yükselmeler meydana gelirse, teşhis hastanın ömrünün sonuna kadar gözden kaçabilir (10).

Gençlerde görülen ve erişkin başlangıçlı diyabet gibi seyreden monogenik diyabet (maturity-onset diabetes of the young; MODY) şüphesi olan hastalar genellikle genç (diyabet başlangıç yaşı <25) ve ailesinde iki veya daha fazla kuşakta diyabet olan (otozomal dominant geçişli), normal kiloda, insülin direnci olmayan ve pankreas rezervi iyi olan hastalardır. Asıl defekt, insülin sekresyon mekanizmasıdır. Bu hastalarda otoantikörler negatif bulunur. Kan glukoz regülasyonu için insülin tedavisi gerekmez veya düşük dozla regülasyon sağlanır (1).

MODY vakaları, adolesan çağından sonra ortaya çıkan tip 1 diyabet ya da genç yaşta başlayan tip 2 diyabet vakaları ile karışabilir. Tip 1 diyabet şüphesi varsa otoantikörlere bakılarak ayırıcı tanısı yapılmalıdır (1).

2.1.6. Diyabet Tedavisi

Diabetes mellitus dünyada milyonlarca kişiyi etkileyen kronik bir hastalıktır. Günümüzde diyabet için tam bir iyileşmeden söz edilemez. Diyabet gibi kronik bir hastalık için amaçlar hastalanan bireylerin yaşam standartlarının korunması ve kronik komplikasyonların en alt düzeye indirilmesidir. Diyabet tanısı konduktan hemen sonra tedaviye geçilmelidir. Seçilecek tedavi diyabetin tipine göre ayarlanmalıdır (20). Diyabet tedavisinde ilk basamak hasta eğitimi, tıbbi beslenme tedavisi ve fiziksel egzersiz olmalıdır.

Tip 1 ve tip 2 DM tedavisinde amaçlar şunlardır; hiperglisemiyle ilişkili semptomları gidermek, uzun dönemde gelişebilecek mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları azaltmak ya da elimine etmek ve hastanın mümkün olduğunca normal bir hayat tarzı sürmesini sağlamaktır (4).

Tip 1 diyabetli tüm hastalarda bazal-bolus insülin tedavisi uygulanmalıdır. Tip 1 diyabette insülin ihtiyacını azaltmak ve glisemik kontrolü iyileştirmek amacı ile metformin, akarboz, GLP-1A, DPP4-I ve SGLT-I gibi insülin dışı ilaçların kullanılabilmesi yönündeki çalışmalar sürmektedir. Bu ilaçlardan akarboz dışındakilerin tip 1 diyabette kullanım onayları yoktur (1).

Tablo 5. Diyabet tedavisinin biyokimyasal ve kardiyovasküler hedefleri (7)

Açlık kan şekeri	80-130 mg/dl
Tokluk kan şekeri	100-140/180 mg/dl
HbA1c	<%6.5, 7.0, 7.5, 8.0 (bireyselleştirilmiş) *
Kolesterol	<200 mg/dl
LDL	<100 mg/dl (koroner arter hastalığı varsa <70 mg/dl)
Triglierit	<150 mg/dl
Kan Basıncı	<140/90 mmHg
İdrar Albumini	<30 mg/gün

*Kardiyovasküler hastalığı olan ve 65 yaş üstü diyabetiklerde A1c<%6.5 hedefine ulaşmaya çalışmak, hipoglisemi riski ile birlikte mortalitenin artışına sebep olmaktadır. ACCORD çalışmasında bu grupta yoğun glukoz kontrolü ile myokard infarktüsünde %35, total mortalitede de %22 artış gözlenmiş; bu durumdan yoğun glukoz kontrolü için verilen tedaviye bağlı gelişen hipoglisemi sorumlu tutulmuştur(7).

Tablo 6. Erişkin diyabetli hastalarda beslenme önerileri (4)

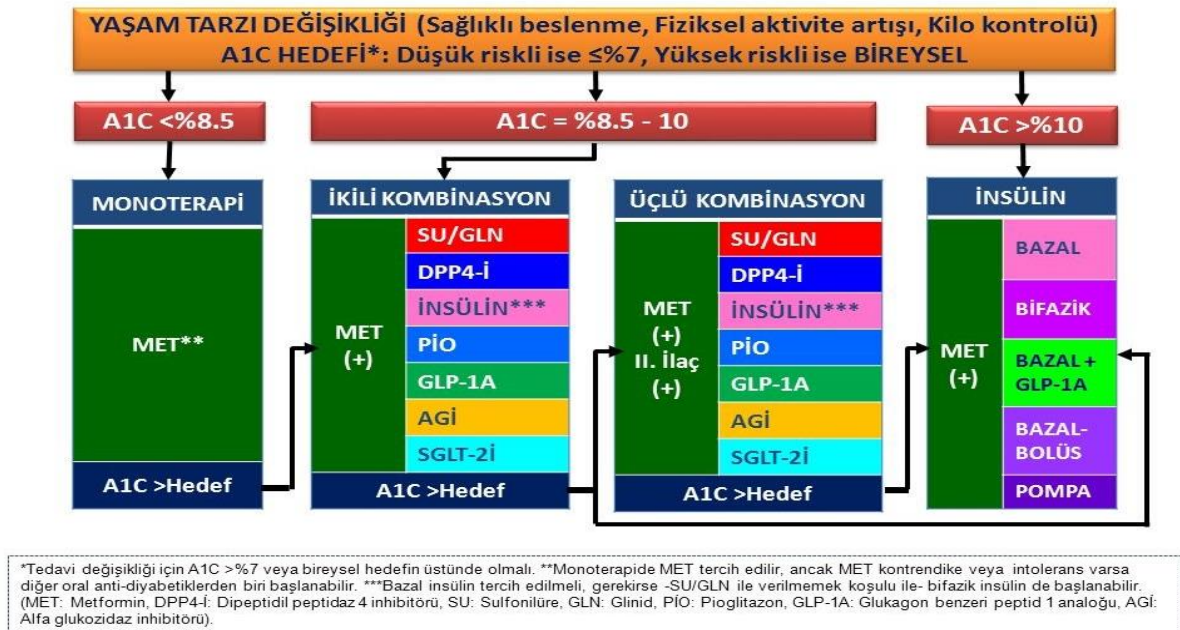
Yağ	Toplam kalorinin %20-35'i, toplam kalorinin <%7'si doymuş yağ, diyetten alınan kolesterol <200 mg/gün, haftada 2 ya da daha fazla balık ile omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri, minimal trans yağ tüketimi
KH	Toplam kalorinin %45-65'i, şükroz içeren besinler insülin dozu ayarlanarak tüketilebilir.
Protein	Toplam kalorinin %10-35'i
Diğer	Lif içeren besinler postprandiyal glukoz dalgalanmalarını azaltabilir. Kalorisiz tatlandırıcılar önerilir.

Egzersiz kardiyovasküler risk azaltılması, kan basıncının düşürülmesi kas kitlesinin korunması, vücut yağının azalması, kilo kaybı gibi çok sayıda olumlu etkileri vardır. Egzersiz tip1 ya da tip 2 diyabetik hastalarda plazma glukozunu düşürmede faydalıdır ve insülin duyarlılığını arttırır. Diyabetik hastalarda ADA haftada 150 dakika (en az üç güne yayılmış olarak) aerobik egzersizi önerir (4).

Oral antidiyabetik ilaçlar (OAD), tip 2 diyabette yaşam tarzı önerilerine (beslenme tedavisi ve fiziksel aktivite) ilave olarak kullanılır. OAD'ler gebelikte kullanılmaz (1).

Tablo 7. Tip 2 DM’de kullanılan oral antidiyabetikler (7)

Sınıf	Örnek	Etkisi
Sülfonilüre	Gliklazid, Glyburide, Glimepirid	İnsülinotropik, İnsülin miktarında artış
Meglitinid	Repaglinide, Nateglinid	İnsülinotropik, İnsülin miktarında artış
Biguanid	Metformin	İnsülin ile glukoz uptake’inde artış, hepatik glukoz üretiminde azalma
Alfa-glukozidaz inhibitörleri	Akarboz, Miglitol	Karbonhidrat absorpsiyonunda gecikme
Thiazolidinedionlar	Pioglitazon, Rosiglitazon	Özellikle viseral yağ dokusunda insülin duyarlılığında artış
DPP-IV inhibitörleri	Sitagliptin, Vildagliptin, Saxagliptin, Alogliptin, Linagliptin	GLP-1 etkinliğini artırır. DPP-IV inhibisyonu ile vazoprotektivite
SGLT2 inhibitörleri	Dapaglifozin, Canaglifozin, Empaglifozin, Ipraglifozin	Renal glukoz geri emilimini azaltır, idrarla enerji kaybına yol açar.



Şekil 2. TEMD tip 2 diyabette tedavi algoritması (1)

İnsülin tedavisi endikasyonları (7):

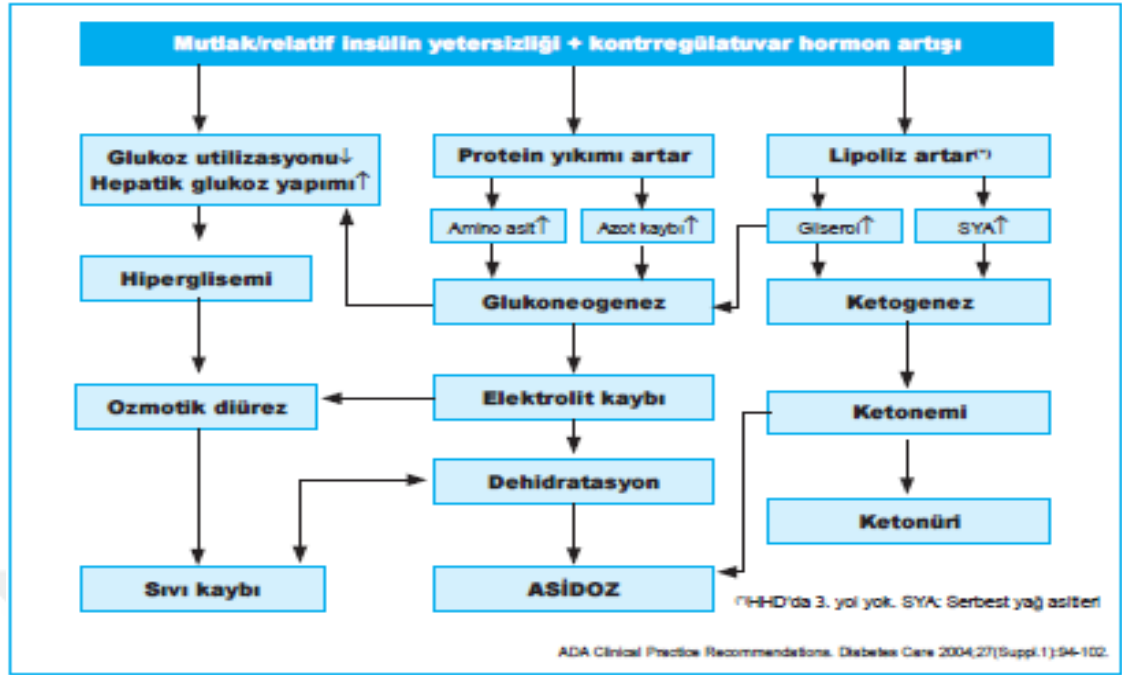
- a. Tip 1 DM
- b. Hiperosmolar nonketotik koma ve diyabetik ketoasidoz
- c. Büyük cerrahi girişim
- d. Ağır enfeksiyon
- e. Gebelik
- f. Renal ve hepatik yetmezlik
- g. Kontrolsüz kilo kaybı
- h. Maksimum doz oral antidiyabetiklere yanıtızsızlık
- i. Erişkinlerde latent otoimmün diyabet

2.1.7. Diyabet Komplikasyonları

2.1.7.1. Akut Komplikasyonlar

- a. Diyabetik ketoasidoz (DKA)
- b. Hiperozmolar hiperglisemik durum (HHD)
- c. Laktik asidoz (LA)
- d. Hipoglisemi

DKA ve HHD, insülin eksikliği ve ağır hiperglisemi sonucu ortaya çıkan, patogenez ve tedavisi büyük ölçüde benzeşen, iki önemli metabolik bozukluktur. DKA'da ön plandaki sorun insülin eksikliği, HHD'de ise dehidratasyondur. Aslında DKA ve HHD, patogenez olarak aynı klinik tablonun iki farklı ucunu oluşturur. Oluşum mekanizması hemen hemen aynıdır. DKA'da mutlak insülin eksikliği nedeniyle lipoliz baskılanamaz, ketonemi ve ketonüri olur. Halbuki, HHD'de az miktarda insülinin bulunması lipolizi baskılamak için yeterli olduğundan, keton cisimlerinin oluşumu gerçekleşmez. DKA ve HHD patogenezi Şekil 3'te görülmektedir (1).



Şekil 3. DKA ve HHD patogenezi (1)

Tablo 8. DKA ve HHD’da laboratuvar değerleri (4)

	DKA	HHD
Glukoz (mg/dl)	250-600	600-1200
Sodyum (meq/l)	125-135	135-145
Potasyum (meq/l)	Normal veya artmış	normal
Klor	normal	normal
Fosfat	azalmış	normal
Kreatinin	Hafif azalmış	Orta derecede artmış
Osmolalite (mOsm/ml)	300-320	330-380
Plazma ketonları	++++	+/-
Serum bikarbonat (meq/l)	<15 meq/l	Normal-hafif azalmış
Arter pH	6.8-7.3	>7.3
Arter pCO ₂ (mmHg)	20-30	normal
Magnezyum	normal	normal
Anyon açığı	artmış	Normal/hafif artmış

Laktik asidoz ise daha seyrek görülen, ancak özellikle diyabete eşlik eden diğer ciddi (kardiyak, renal, serebral vb.) sağlık sorunları nedeniyle mortalitesi oldukça yüksek olan bir tablodur (1).

Diyabetik aciller içinde hızla müdahale edilmesi gereken ve en fazla hayati önem taşıyan durum olan hipoglisemi, verilen antidiyabetik (insülin ve/veya OAD) tedavinin mutlak veya göreceli fazlalığının bir sonucu olarak karşımıza çıkar (1).

2.1.7.2. Kronik Komplikasyonlar

Hastalık sürecinde hipergliseminin derecesi ve süresi ile orantılı olarak diyabetin damar dışı ve damar sisteminde ve dolayısıyla bütün organ sistemlerinde yarattığı olumsuz etkiler diyabetin kronik komplikasyonları olarak anılmaktadır(20). Mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar olarak iki grupta incelenebilir:

A. Mikrovasküler

- a. Retinopati
- b. Nöropati
- c. Nefropati

B. Makrovasküler

- a. Koroner arter hastalığı
- b. Periferik arter hastalığı
- c. Serebrovasküler hastalık

Hipergliseminin yol açtığı hasarlanma bilinen dört temel mekanizma ile açıklanmaktadır (7);

- I. Polyol yolağı akışında artış
- II. Advanced Glikasyon End-products (AGE: İleri Glikasyon Son Ürünleri) hücre içi oluşumunun artması
- III. Protein kinaz C aktivasyonu
- IV. Heksozamin yolağı akışında artış

Diyabetin erken döneminde intraselüler hiperglisemi, kan akımında ve vasküler permeabilitede anormalliklere neden olmaktadır. Bu durum nitrik oksid gibi vazodilatör aktivitede azalma; anjiyotensin 2, endotelin-1 gibi vazokonstrüktör ve

permeabilite bozukluklarına yol açan vasküler endotelyal growth faktör (VEGF) aktivitesinde artış ile ilişkilidir (7). Transformin growth faktör beta (TGF-B) gibi büyüme faktörlerinin açığa çıkışı ve damar dışında asid-Schiff-pozitif plazma proteinlerinin depolanması sonucu, aşırı ekstrasellüler matriks üretimi gelişir; buna bağlı ilerleyici kapiller oklüzyon ortaya çıkar. Hiperglisemi hücre yıkımını arttırırken aynı zamanda endotelyal ve nöronal hücrelerin gelişimi için önemli olan faktörleri de azaltır. Bütün bu değişiklikler ödem, iskemi ve hipoksiye yol açar. Bu durum da retinada neovaskülarizasyon; böbrekte proteinüri; mezangial matriks genişlemesi, glomeruloskleroz; periferel sinirlerde multifokal aksonal dejenerasyon ile sonuçlanır (7).

2.1.7.2.1. Kardiyovasküler Komplikasyonlar

Kardiyovasküler ve renal kompliasyonlar, tüm dünyada diyabete bağlı uygun tedavi ile önlenabilir ölümlerin ana sebebidir (2). Diyabetli hastalarda KVH en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Tip 2 diyabetlilerde, özellikle KAH riski non-diyabetiklere göre 2-4 kat daha yüksektir. Bu hastaların %60-75'i makrovasküler olaylar nedeni ile kaybedilir. Diyabetik hastada ateroskleroz daha erken yaşlarda ortaya çıkar, multisegmenter tutulumlu ve daha yaygındır (1). Tip 2 diyabete çoğunlukla eşlik eden hipertansiyon ve dislipidemi aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) için risk faktörü oluşturmakla beraber diyabetin kendisi de ASKVH için bağımsız bir risk faktörüdür (2). Diyabetik popülasyona özgü ilave risk faktörleri mikroalbuminüri, makroalbuminüri, serum kreatinin yüksekliği ve trombosit fonksiyonunda bozukluktur. Yüksek serum insülin düzeylerinin yansıttığı insülin direnci, diyabetik ve nondiyabetik bireylerde kardiyovasküler komplikasyon riskinde artış ile ilişkilidir. İnsülin direnci olan bireylerde ve tip 2 diyabetiklerde plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-1) ve fibrinojen düzeyleri yükselmiştir. Bu maddeler koagülasyon sürecini arttırarak ve fibrinolizi bozarak tromboza yatkınlık geliştirir. Diyabet ayrıca endotelyal, vasküler düz kas ve trombosit disfonksiyonu ile ilişkilidir (4). Tüm diyabetli hastalar yılda bir kez risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir. Bu risk faktörleri; dislipidemi, hipertansiyon, sigara, aile öyküsü ve albuminüri olarak sayılabilir.

75 gram OGTT sonrası 1. ve 2. st hiperglisemi, kardiyovasküler olay gelişimi açısından iyi bir belirteçtir ve hiperglisemi ile KVH arasında lineer bir ilişki vardır (21). HbA1c ile KVH mortalitesi arasında da lineer bir korelasyon mevcuttur (22). UKPDS çalışmasında yakın zamanda DM tanısı almış, intensif tedavi uygulanan ve uygulanmayan iki grup hasta izlenmiştir. 11 yıllık takip sonucunda intensif tedavi alan hasta grubunda miyokard enfarktüsü ve ölümlerde azalma izlenmiştir (23). Hipertansiyon (HT) mikro ve makrovasküler komplikasyonların her ikisinin de gelişimi için risk faktörüdür. 2013 yılında, AHA/ACC (American College of Cardiology)/CDC (Centre for Disease Control and Prevention) kılavuzunda ise, HT tanısı olan tüm erişkinlerde kan basıncı(KB) hedefinin sistolik kan basıncı(SKB)≤139 ve diastolik kan basıncı(DKB)≤89 mmHg olması gerektiği belirtilmiştir (1). ACCORD çalışmasında, diyabetik ve hipertansif iki hasta grubunda SKB 130-140 mmHg ve <120mmHg olacak şekilde izlenmiştir. <120 mmHg intensif kan basıncı kontrolü sağlanan grupta diğer gruba oranla fatal ve non-fatal kardiyovasküler olay gelişimde azalma izlenmemiştir (24). Diyabetli hastalarda kardiyovasküler koruma amacı ile seçilmiş olgularda antitrombosit tedavi, dislipideminin kontrolü için statinler ve ACE-İ/ARB tedavisi başlanmalıdır (1).

2.1.7.2.2. Diyabetik Retinopati

DM Amerika Birleşik Devletleri'nde 20-74 yaş arasında körlüğün önde gelen nedenidir. Bu problemin önemi diyabetik hastaların diyabetik olmayanlara göre kör olma olasılığının 25 kat fazla olması ile açığa çıkmaktadır (4). Diyabetin süresi ve ağırlığı ile ilişkilidir. Background (basit, nonproliferatif) retinopati, tüm olguların %90-95'ini oluşturur. Proliferatif retinopati ağır şeklidir (7).

Retinopati açısından tarama tip 1 diyabetli hastalarda, tanıdan 5 yıl sonra başlayarak puberteden itibaren yılda bir, tip 2 diyabetlilerde, tanıda retinopati taraması yapılmalı, başlangıçta retinopati yoksa ya da minimal ise yılda bir kez, ileri evre hastalarda 3-6 ayda bir kontrol yapılmalıdır (1).

2.1.7.2.3. Diyabetik Nefropati

Erişkin yaştaki diyabetli hastalarda nefropati, en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Diyabetin böbrekler üzerindeki olumsuz sonuçlarına dikkat çekmek için artık nefropati yerine 'diyabetik böbrek hastalığı' terimi kullanılması önerilmektedir(1). Nefropati, diyabetin en sık komplikasyonlarından biri olmakla birlikte, dünyada son dönem böbrek yetmezliğinin en sık sebebidir (25). Diyabetik böbrek hastalığı olan olguların hemen hepsinde retinopati vardır (4,7).

Diğer mikrovasküler komplikasyonlar gibi, diyabetik nefropati patogenezi de kronik hiperglisemi ile ilişkilidir. Kronik hipergliseminin şu mekanizmalarla nefropati gelişimine neden olduğu düşünülmektedir; solubl faktörlerin etkileşimi (büyüme faktörleri, angiotensin II, endotelin, AGE), renal mikrosirkülasyonda hemodinamik değişiklikler (glomeruler hiperfiltrasyon, glomeruler kapiller basınçta artış), glomerüllerde yapısal değişiklikler (ekstraselüler matrikste artış, bazal membran kalınlaşması, mezangiyal genişleme, fibrozis) (4).

Klinik olarak ilk bulgu mikroalbuminüri gözlenmesidir. Tip 2 diyabette tanı esnasında, tip 1 diyabette ise 5. yıldan itibaren mikroalbuminüri taraması yapılmalıdır (7).

Diyabetik nefropati 5 evrede ilerler (7).

1. Evre: Hiperfiltrasyon
2. Evre: Normoalbuminüri (sessiz evre)
3. Evre: Mikroalbuminüri (30-300 mg/gün)
4. Evre: Makroalbuminüri veya böbrek yetersizliği
5. Evre: Son dönem böbrek yetmezliği

Diyabetiklerde gözlenen diğer böbrek hastalıkları; kronik piyelonefrit, renal papiller nekroz, hiporeninematik hipoaldosteronizm, kontrast nefropatisi.

Diyabetik nefropati korunma ve tedavisinde; glisemik kontrol sağlanması, hipertansiyonun kontrolü, protein ve tuz kısıtlaması, ACEİ-ARB (mikroalbuminüri gelişmiş ise) öncelik oluşturmaktadır (1,7)

2.1.7.2.4. Diyabetik Nöropati

Vücudun herhangi bir sistemini tutabilir. Özellikle alt ekstremitleri tutan distal-simetrik duysal polinöropati, infeksiyon ve iskemi ile birlikte en önemli ayak amputasyonu nedenidir (1). Periferik ve otonomik nöropatik olarak ikiye ayrılır. Periferik nöropati de distal ve fokal olarak ikiye ayrılır. En sık eldiven-çorap tarzı simetrik tutulum olan distal periferik nöropati izlenir (26). Diyabetik otonom nöropatide taşikardi, egzersiz intoleransı, ortostatik hipotansiyon, erektil disfonksiyon, konstipasyon, gastroparezi, hipoglisemiye otonom yanıt kaybı izlenir (57). Tip 1 diyabetlilerde tanıdan 5 yıl sonra, tip 2 diyabetlilerde ise tanıdan itibaren başlamak suretiyle, her yıl nöropati taraması yapılması önerilmektedir. Nöropati taraması, fizik muayenenin yanında 10-g bası yapan monofilaman ve diyapazon gibi basit klinik testlerle yapılmalıdır (1). [SEP]

2.2 Diyabet ve Karotis İntima Media Kalınlığı (KIMK)

Ateroskleroz multifaktöryel ve genel olarak tüm arteriyel sistemi etkileyen kronik bir hastalıktır (28). Arteriyel sistemin herhangi bir bölgesindeki aterosklerotik değişikliklerin ciddiyeti, arteriyel sistemdeki diğer aterosklerotik tutulum hakkında da bilgi verir. Özellikle koroner arterlerin, karotis arterler ve femoral arterler ile ilişki ön plandadır. Ateroskleroz gelişiminde etkili olan benzer laminar akım örneklerine sahip olmaları nedeniyle, femoral ve karotis arteriyel sistemlerin kolay görüntülenebilmesi ile bu arterlerdeki aterosklerozun yaygınlığının belirlenmesi, eşlik eden koroner aterosklerozun varlığı ve ciddiyeti hakkında da bilgi verebilir (29). Karotis arter duvarında intima ve adventisya tabakalarından oluşan iki katman görülmektedir. Bu iki katman arasındaki hipoekoik bölge media tabakasını temsil etmektedir. KIMK'nin B-mod USG ile ölçümü, kardiyovasküler risk belirlemede kullanılan, hassas ve invaziv olmayan bir yöntemdir. 2000 yılı Amerikan Kalp Birliği konferansında kardiyovasküler riski belirlemek amacıyla yapılacak KIMK ölçümünün bu konuda deneyimli kişiler tarafından yapılması gerektiği bildirilmiştir (30). Sağlıklı orta yaşlı erişkinde KIMK 0.6-0.7 mm ölçülerindedir (34). Artmış KIMK, yaş, DM, sigara ve hiperkolesterolemi gibi birçok kardiyovasküler risk faktörü ile ilişkilidir. Ayrıca, angina pektoris, miyokard infarktüsü (MI), aort

anevrizması ve periferik arter hastalığı ile de anlamlı ilişkisi vardır (31). 2010 yılında bir çalışmada 45-65 yaş arasındakilerde, yaş, ırk, diyabet, hiperkolesterolemi, HT ve sigara gibi risk faktörleri dışlandıktan sonra dahi, MI geçirme riski ile KIMK arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır (32). Başka bir meta-analizde de KIMK'deki her 0.1 mm'lik artış ile MI geçirme riskinin %10'dan %15'e, serebrovasküler olay geçirme riskinin ise %13'ten %18'e yükseldiği gözlenmiştir (33).

2.3 Neudesin

Yağ dokusu (adipoz doku) lipid depolayan adipoz hücre ve preadipositlerin bulunduğu stromal/vasküler kompartımandan oluşur. Adiposit her ne kadar bir yağ deposu olsa da aynı zamanda kontrollü bir şekilde çok sayıda molekül salan bir endokrin hücredir. Bunlar enerji düzenleyici hormon leptin, tümör nekrozis faktör (TNF) ve interlekin-6 (IL-6) gibi sitokinler, faktör D gibi kompleman faktörleri, plazminojen aktivatör inhibitör I gibi protrombotik ajanlar ve kan basıncı regüle edici sistemin bir komponenti olan angiotensinojendir (4).

Yağ dokusu kahverengi ve beyaz yağ dokusu olmak üzere ikiye ayrılır. Kahverengi yağ hücreleri çok sayıda mitokondri içerir, erişkinde çok az sayıda bulunur ve termoregülasyonda görev alır. Beyaz yağ dokusu ise ihtiyaç fazlası enerjiyi trigliserid halinde yağ hücrelerinde depolar ve ihtiyaç duyulduğunda hızla dolaşıma verebilir (35).

Obezite yağ doku kitlesinin aşırı olması halidir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde epidemik olarak yayılan, önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Hiperinsülinemi ve insülin direnci obezitenin yaygın özelliklerindendir ve kilo alımı ile artar, kilo kaybı ile azalır. Obezitenin şu sebeplerle insülin direncine sebep olabileceği düşünülmektedir; insülin reseptör down regülasyonu, insülin fonksiyonunu bozan serbest yağ asitlerinin artması, intrasellüler lipid birikimi, adipositlerde üretilen, obez adipositlerinde aşırı miktarda bulunan ve insülini inhibe edebilen sitokinler; TNF-alfa, IL-6, ve adipokinler (adipositler tarafından üretilen adiponektin ve resistin) (4). Beyaz adipoz dokudan salgılanan leptinin keşfinden sonra adipoz dokudan salgılanan moleküllerin enerji metabolizmasında önemli düzenleyici rollerinin olduğu anlaşılmıştır (5).

Neudesin (neuron-derived neurotrophic factor; NENF) yeni bir molekül olarak santral sinir sisteminden salındığı ve nörotrofik aktivitesi olduğu Kimura ve arkadaşları tarafından keşfedilmiş ve ilk defa 2005 yılında yayımlanmıştır. İnsanda neudesin molekülü 172 aminoasit içermekte olup kromozom 1p33 üzerinde yer almaktadır (36). Nörotrofik faktörler nöron büyümesi, gelişmesi ve farklılaşmasında rol oynarlar. Membrane-associated progesteron receptor (MAPR) ailesine dahildir ve steroid/heme bağlayabilme özelliğine sahiptir (37). MAPR ailesi, sitokrom b5 ile ilişkili benzer heme-bağlayıcı alana sahip, yapısal açıdan benzer özelliklere sahip dört adet proteinden oluşur (43). Bu proteinler; progesterone membrane component 1 ve 2 (PGRMC1 ve PGRMC2), neudesin (NENF) ve neuferricindir (CYB5D2). Kolesterol/steroid biyosentezi, ilaç metabolizması, demir metabolizması, heme transportu, enerji metabolizması, apoptoz, hücre döngüsü regülasyonu, hücre çoğalması, nöral fonksiyonlar, tümörögenesis ve kanser progresyonu gibi multiple fizyolojik olaylarda rol almaktadır(43). Şekil 4'te neudesin amino asit dizilimi gösterilmektedir (42). Şekil 5'te ise neudesin sinyal yolağı şematize edilmiştir. Nörotrofik aktivitesi mitojen aktive protein kinaz (MAPK) ve fosfotidilinozitol 3 kinaz (PI3K) yolağı aracılığıyla olmaktadır (42).

Daha önceki çalışmalarda neudesinin fare embriyosunda beyin ve spinal korddan salgılandığı gösterilmiş olup santral sinir sistemi üzerine fizyolojik rolü tanımlanmış olsa da sistemik olarak etkisi hala tam olarak anlaşılabilmiş değildir (38). Bir çalışmada neudesin molekülünün hipotalamusta paraventriküler nükleus ve arkuat nükleusta sentezlendiği gösterilmiştir. Bu bölgeler bilindiği üzere iştahın düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır (39,40). Hipotalamik neudesin mRNA'sı brain derived neurotrophic factor (BDNF) tarafından regüle edilmektedir ve iştah üzerine önemli etkiye sahiptir (42). BDNF besin alımını ve vücut ağırlığını öncelikle trkB reseptör sinyalini aktive ederek düzenler. Yapılan bir çalışmada obez farelerde BDNF düzeyinin baskılandığı gösterilmiştir (44). BDNF reseptöründe gelişen mutasyon sonucu farelerde hiperfaji ve obezite geliştiği bildirilmiştir (45,46). Neudesinin bu etkisi iştahın ve besin alımının azalması ile sonuçlanır. Ancak neudesinin iştah üzerine olan bu etkisinin yüksek yağ içerikli diyet ile beslenmiş obez farelerde görülmediği gösterilmiştir (41).

Neudesinin buna ek olarak erişkin farede adipoz doku, kalp, akciğer, ve

böbrek dokusundan da salgılandığı gösterilmiştir (41). Yapılan bir çalışmada neudesin molekülü bloke edilen farelerin yüksek yağ içerikli diyetle bağlı obeziteye ve obezite ilişkili metabolik disfonksiyon gelişimine dirençli oldukları gösterilmiştir (38). Yine aynı çalışmada neudesin bloke edilmiş farelerde bakılan glukoz, total kolesterol ve leptin düzeylerinin kontrol grubuna göre azalmış olduğu görülmüştür. Bu neudesin yokluğunun obezite ilişkili metabolik disfonksiyona karşı koruyucu olduğunu düşündürmektedir. Neudesin molekülü bloke edilmiş farelerde beyaz adipoz dokuda, kahverengi adipoz dokuda ve plazmada norepinefrin salınımının arttığı, kalp hızının arttığı saptanmıştır. Bu da neudesinin sempatik aktiviteyi baskıladığını düşündürmektedir. Genel olarak nörotrofik faktörlerin enerji itirahını arttırdığı bilinmesine rağmen neudesinin bunu baskıladığı görülmüştür (38).

Obezitenin insülin direncine sebep olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmada kan glukoz ve plazma insülin seviyesinin neudesin molekülü bloke edilmiş farelerde ve kontrol grubunda benzer düzeyde olduğu görülmüştür. Ancak, yağdan zengin diyet ile beslenildiğinde kontrol grubunda kan glukoz ve insülin seviyeleri artarken, neudesin salınımı bloke edilmiş farelerde kan glukoz düzeyi artıp insülin salınımı baskılanmıştır. Bu sonuç neudesin salınımı bloke edilmiş farelerin insülin direnci gelişimine karşı korunmuş olduğunu göstermektedir (38).

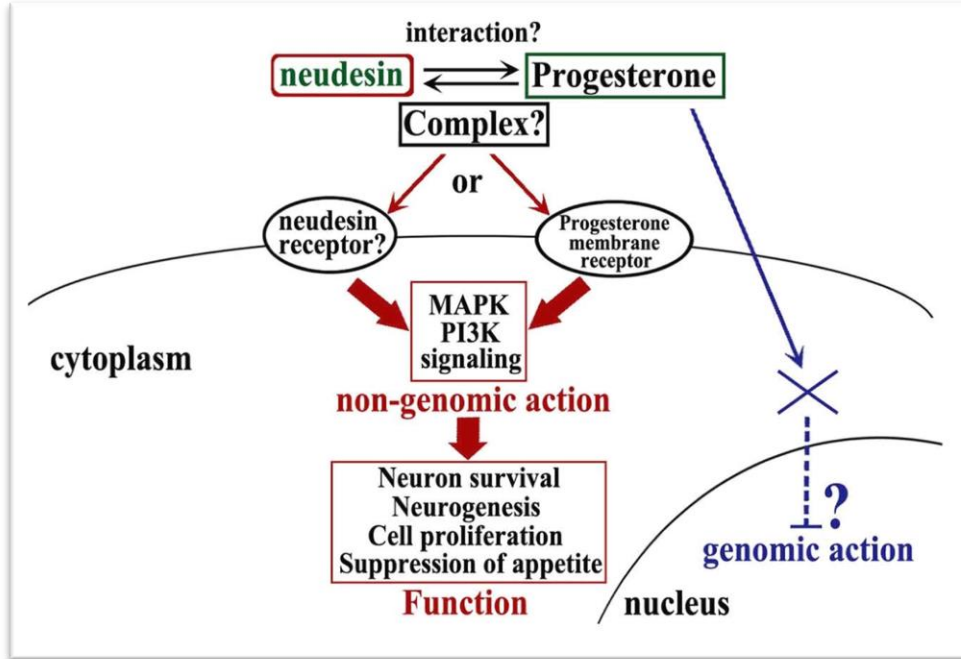
Neudesinin birçok kanser türünde (örneğin; meme, serviks, lenfoma, kolon, akciğer) salınımının artmış olduğu görülmüştür. Neudesinin tümörögenезisi indüklemesi MAPK ve PI3K yoluyla olabileceği düşünülmektedir. Henüz net olarak aydınlatılamamış olsa da kanser tedavisinde de yeni bir hedef olabilir (41).

Obezite gelişimi ve insülin rezistansına olumlu yöndeki etkileri sebebiyle neudesin molekülünün gelecekte obezite ve diyabet tedavisinde tedavi hedefi olması açısından umut vermektedir.

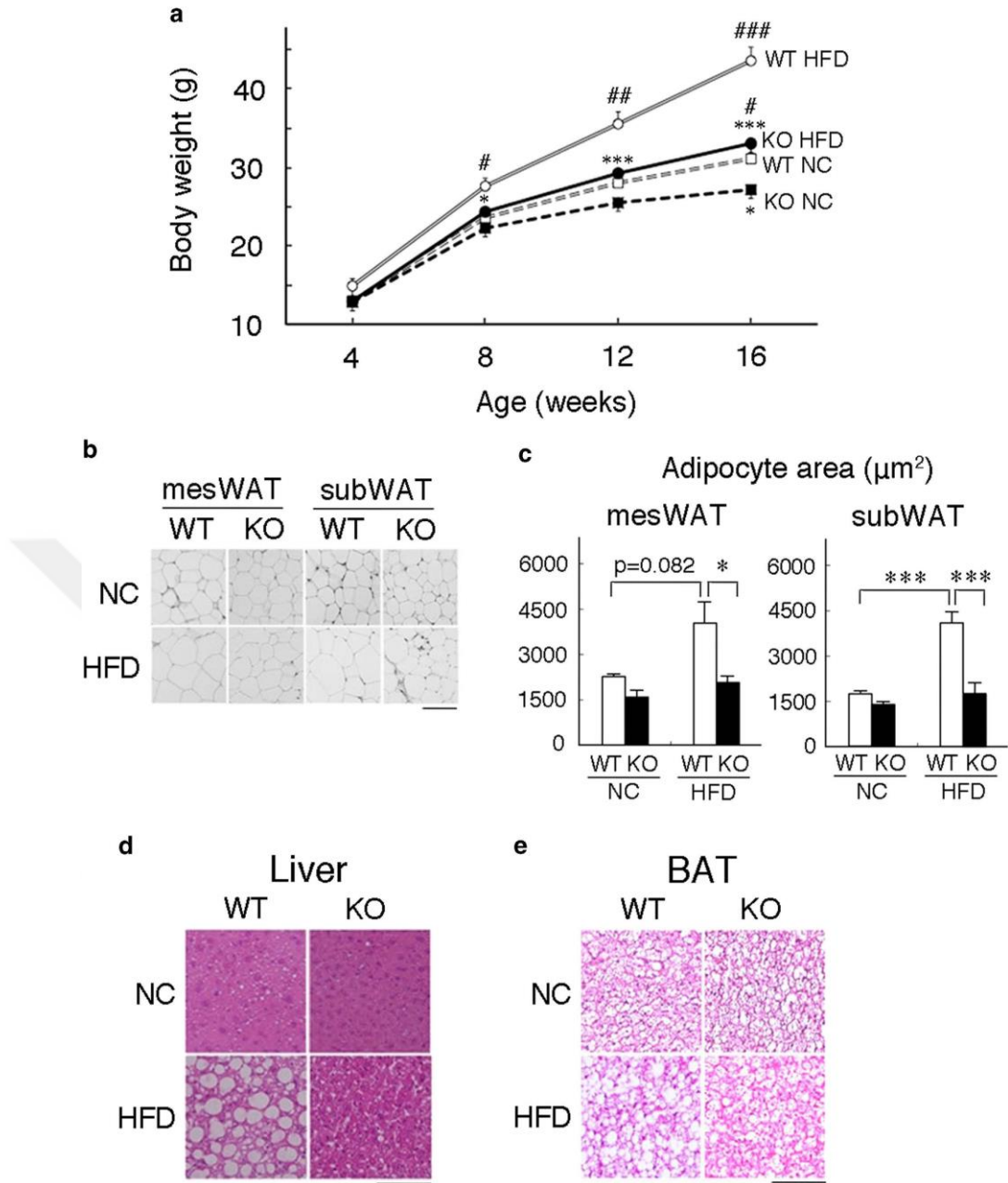
PGRMC1	-----MAAEDVVATGADPSELEGGGLLHEIFTSPNLNLLL	
PGRMC2	MAAGDGDVKLSTLGSGGESGGDGSPPGAGATAARSSWVAALLATGGEMLLNVALVALVLL	
Neudesin	-----MARPAWWRRLRLAALVLALALV	
Neuferricin	-----MLRICGLGVVLSLAVAAMAV	
PGRMC1	GLCIFLLYKIVRGDQPGASGDNDDEPPPLPRLKRRDFTPAELRRFDG-VQDPRILMAIN	
PGRMC2	GAYRLWVRWGRRLGLCSGP-GAGEESPAATLPRMKKRD FSLEQLRQYDG-ARTPRILLAVN	
Neudesin	PVPSAWAGQTPRPAERGP-----PVRLFTEEELARYGGEEEDQPIYLAVK	
Neuferricin	WLMDWWGPRP-----GIRLFLPEELARYGGPGDPGLYLALL	
PGRMC1	GKVFDVTKGRKFYGPPEGYPGVFAGRDASRGLATFCLDKALKDEYDDL--DLTPAQQET	
PGRMC2	GKVFDVTKGSKFYGPAGPYGIFAGRDASRGLATFCLDKDALRDEYDDL--DLNAVQMES	
Neudesin	GVVFDVTSKKEFYGRGAPYNALAGKSSRGVAKMSLDPADLTHDTTGLTAKELEALDDVF	
Neuferricin	GRVYDVSSGRRHYEPGAHYSGFAGRDASRAFTG DYSEAGLVDDINGLSSEIILTLHNWL	
PGRMC1	LSDWDSQFTFKYHHVGKLLKEGEEPT-----	
PGRMC2	VREWEMQFKEKYDYVGRLLKPGEES-----	
Neudesin	SKVYKAKYPIVGYTARRILNEDGSPN-----	
Neuferricin	S-FYEKNYVFGRLVGRFYRKDGLPTSELTQVEAMVTKGMEANEQEQRKQKFPPCNSEW	
PGRMC1	-----VYSDDEEPKDETARK	
PGRMC2	-----EYDDEEDTKDHSKQD	
Neudesin	-----LDFKPEDQPHFDIKD	
Neuferricin	SSAKGSRLWCSQKSGGVHRDWIGVPRKLYKPGAKEPHCVCVRTTGPPSDQQDNPRHSNHG	
PGRMC1	NE-----	195a.a.
PGRMC2	-----	217a.a.
Neudesin	EF-----	171a.a.
Neuferricin	DLDNPNLEEYTGCPPLATTCSFPL	263a.a.

Şekil 4. Neudesin molekülünün aminoasit dizilimi ve diğer insan MAPR ailesi molekülleri ile karşılaştırılması(42)

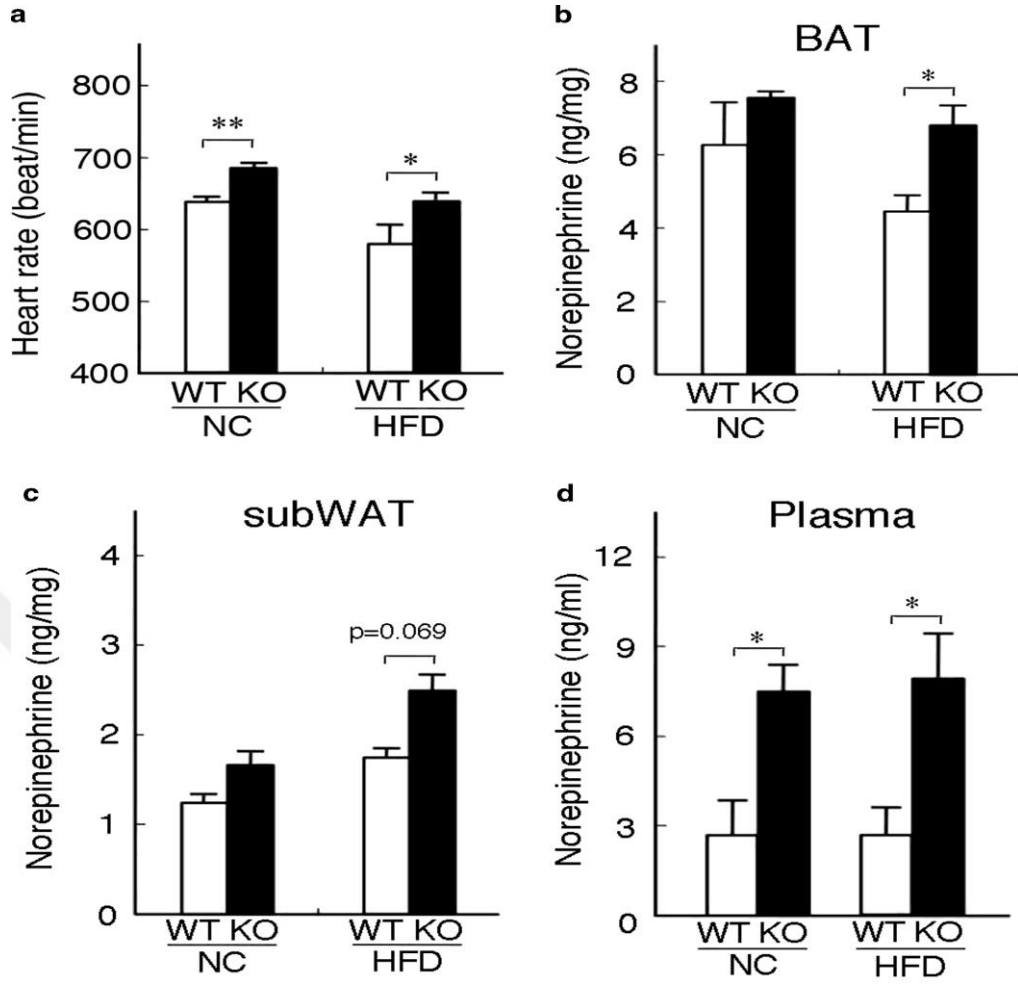
*Sitokrom b5 heme-bağlayıcı kısım sarı ile işaretlenmiştir.



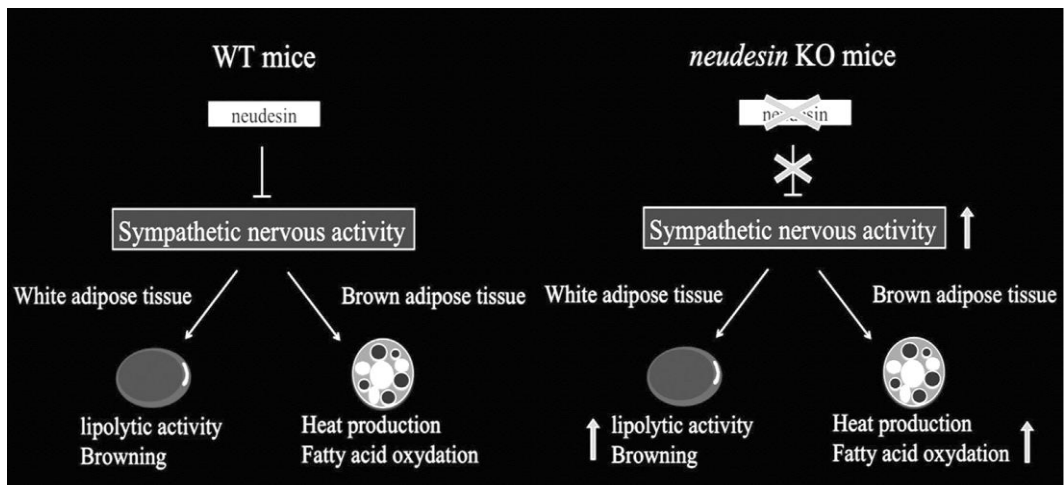
Şekil 5. Neudesin sinyal yolağı



Şekil 6. Neudesin molekülü bloke edilmiş farelerde obeziteye direnç (38)



Şekil 7. Neudesin molekülü bloke edilmiş farelerde artmış sempatik aktivite (38)



Şekil 8. Neudesin molekülü bloke edilmiş faredelerde artmış sempatik aktivite ve sonuçları (5)

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Çalışmanın Tasarımı

2017 yılı şubat-mart-nisan aylarında hastanemiz iç hastalıkları ve endokrinoloji polikliniğine başvuran ve yeni diyabet tanısı almış hastalara araştırma hakkında bilgi verilip, toplam 40 diyabetik hasta yazılı onamları alınarak çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu olarak yine iç hastalıkları ve endokrinoloji polikliniğine 2017 yılı şubat-mart-nisan aylarında başvuran, normoglisemik ve araştırma protokolüne uygun olduğu belirlenen hastalara araştırma hakkında bilgi verilip, toplam 40 sağlıklı birey yazılı onamları alınarak çalışmaya dahil edildi. Araştırma, vaka kontrollü bir çalışma olarak planlandı.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- I. Yeni tanı diyabetin olması
- II. Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak
- III. 30-65 yaş arasında olmak

Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- I. Gebe olmak
- II. Geçmişte diyabet tanısı almış olmak
- III. Malignite öyküsü olmak
- IV. Steroid kullanım öyküsü olmak
- V. Otoimmün sistemi etkileyen ilaç kullanım öyküsü olmak.
- VI. Akut/kronik böbrek yetmezliği, akut/kronik karaciğer hastalığı olmak

3.2 Hastaların Değerlendirilmesi

Tüm çalışma grubu için demografik bilgiler (yaş, cinsiyet, bel ve kalça ölçümü, beden kitle indeksi değerleri) kayıt edildi. Vücut kitle indeksleri (VKI) kg/boy (m^2) cinsinden hesaplandı; vücut ağırlığının kilogram cinsinden değerinin, vücut yüzey alanının m^2 cinsinden değerine bölünmesi ile elde edildi. Bel çevresi ve kalça ölçümü mezura ile (cm) yapıldı; TEMB tarafından önerilen bel çevresi ölçümü noktaları; kosta kenarı ile spina iliaka arasındaki mesafenin ortasından yapıldı.

Hastaların kan basıncı en az 10 dakika dinlendikten sonra brakial arterden Erka marka tansiyon aleti kullanılarak ölçüldü.

Hastaların insülin direnci HOMA-IR (Homeostasis Model Assesment)’a göre yapıldı.

- $HOMA-IR = \text{serum açlık insülin } (\mu U/mL) \times \text{serum açlık glukoz } (mmol/L) / 22.5$

Diyabet tanısı için kullanılmış olan kriterler:

- Açlık plazma glukoz seviyesi $\geq_{[SEP]} 126$ mg/dl olması,
- 75 gram glukoz yükleme testinde 2. saat glukoz seviyesinin ≥ 200 mg/dl olması,
- HbA1c’nin $\geq_{[SEP]} 6.5$ arasında olması

3.3 Laboratuvar Çalışmaları

Hem çalışma hem de kontrol grubunda glisemik durumu değerlendirmek için açlık ve tokluk plazma glukozu yanında HbA1c düzeyleri, pankreatik β hücre fonksiyonunun değerlendirilmesi için açlık serum insülin, metabolik parametrelerden; serum lipid düzeyleri (total kolesterol, HDL, LDL, TG) ile karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri (ALT, AST, üre, kreatinin) bakıldı. Araştırmaya katılanlardan ayrıca hemogram, hs-CRP, serum elektrolit ve tiroid fonksiyon test düzeyleri için alınan kan örneğine ek olarak serum neudesin düzeyi çalıştırılmak üzere 10 cc daha kan alındı.

Hasta ve kontrol grubunun venöz kanları ortalama 10 saatlik açlık sonrası 8 mL’lik vakumlu ve jel seperatörlü tüplere alındı (Vacuette, Greiner Bio-One, Avusturya). Kan örnekleri 30 dakika kadar pıhtılaşması için beklendikten sonra dakikada 3000 devir olmak üzere 10 dakika süreyle oda sıcaklığında santrifüj edildi. Elde edilen serumların bir kısmı rutin biyokimya analizinde kullanıldı. Rutin biyokimya testleri biyokimya otoanalizöründe standart yöntemlerle hazır ticari kit kullanılarak çalışıldı (Olympus 2700, Olympus Optical Co. Ltd, Shizuoka-ken, Japonya). Kalan serum porsiyonize edilerek human neudesin düzeyleri çalışılana kadar -80 derecede saklandı. Serum neudesin düzeyleri için sandviç ELISA yöntemi ile çalışan ticari bir kit (Elabscience, Republic of China) kullanıldı. Çalışmalar kit prospektüslerindeki talimatlara göre yapıldı. Spektrofotometrik ölçüm 450 nm dalga boyunda Thermo

Scientific Multiskan GO model ELİSA okuyucusunda (Finlandiya) yapıldı. Dilue standart absorbansları kullanılarak çizilen standart eğriden yararlanılarak örneklerin neudesin konsatrasyonları belirlendi. Sonuçlar pg/ml olarak ifade edildi.

Karotis intima media kalınlığı ölçümleri hastanemiz Radyoloji Kliniğinde, HITACHI marka Ultrasound cihazı ile ve standardizasyonun sağlanması amacıyla aynı hekim tarafından yapıldı. Karotid arter intima media kalınlıkları (KIMK) incelemesi sırasında hasta supin pozisyonda yatırıldı. Hastanın boynu hafif ekstansiyona ve başı incelenen tarafın tersine çevrili duruma getirildi. İncelemede 13.6 MHz'lik prob kullanılarak gri skala inceleme yapıldı. Gri skala incelemeye transvers projeksiyonda başlandı. İnceleme her iki tarafta supraklavikuler çentikten mandibular açıya kadar tüm servikal karotid arteri kapsayacak şekilde yapıldı. Çalışmamızda her iki karotid arterin ölçümleri yapılmıştır. İntima media kalınlığı lumen intima ayrımından media adventisya ayrımına kadar olan kısım olarak tanımlandı. Ekstrakraniyal vasküler yapıların B mode US incelemesinde ölçümler plak olmayan bölgeden yapıldı. Bilateral karotid arterlerde en kalın yerinde intima media kalınlığı ölçüldü. Ölçülen değerlerin ortalaması alınarak kaydedildi.

3.4 İstatiksel Yöntem

Tüm analizler Statistical Package for the Social Sciences software version 18.0 (SPSS Inc., Chicago, USA) programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler normal dağılım göstermekteydi. Sürekli değişkenlerin sonuçları ortalama $\pm$ standart hata olarak verildi. Diyabetik bireylerin ve normal glukoz toleransı olan bireylerin demografik ve laboratuvar verileri independent t testi kullanılarak yapıldı. Neudesin ile diğer demografik ve laboratuvar verilerin ilişkisi Pearson's korelasyon analizi kullanılarak yapıldı. Neudesin ile VKİ ve HOMA-IR arasındaki ilişki lineer regresyon modelinde incelendi. Modele bağımlı değişken olarak neudesin alındı.

Modele yaş, hs-CRP, kan basıncı, diyabet durumu ve lipidler kovaryant değişken olarak eklendi. Araştırmamızda istatistiksel olarak $P < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Tablo 9. Demografik ve laboaratuvar verilerinin karşılaştırılması

Variables	T2DM n=40	Controls n=40	P ^a
Yaş, yıl	52.25 ± 6.55	50.85 ± 8.67	0.426
Cinsiyet, K/E	24/16	26/14	0.818
BMI, kg/m ²	28.64 ± 3.50	28.22 ± 3.11	0.571
Bel çevresi, cm	100.05 ± 10.66	94.87 ± 10.66	0.030*
SKB, mmHg	119.82 ± 20.34	120.50 ± 16.97	0.872
DKB mmHg	78.75 ± 12.15	77.37 ± 9.80	0.579
Glukoz, mg/dl	154.52 ± 78.63	91.70 ± 9.08	<0.001*
OGTT 2.sa, mg/dl	228.00 ± 33.11	118.28 ± 14.07	<0.001*
Insulin, µIU/ml	9.17 ± 4.48	6.92 ± 3.26	<0.001*
HbA1C, %	8.91 ± 2.64	5.39 ± 0.28	<0.001*
Üre, mg/dl	27.98 ± 6.43	27.05 ± 6.42	0.522
Kreatinin, mg/dl	0.82 ± 0.14	0.88 ± 0.18	0.108
AST U/L	21.92 ± 10.85	20.35 ± 3.97	0.396
ALT U/L	26.41 ± 14.37	20.41 ± 6.93	0.021*
TSH, uIU/mL	1.59 ± 1.07	1.72 ± 1.12	0.590
Total kolesterol, mg/dl	228.37 ± 45.56	218.37 ± 39.70	0.326
Trigliserit, mg/dl	177.70 ± 101.02	142.85 ± 55.72	0.060
LDL-C, mg/dl	158.90 ± 36.10	139.57 ± 42.88	0.032*
HDL-C, mg/dl	46.65 ± 9.64	62.62 ± 23.19	0.005*
CRP mg/l	5.59 ± 3.52	3.60 ± 2.60	0.007*
HOMA-IR	4.07 ± 2.10	1.57 ± 0.72	<0.001
KIM kalınlığı, mm	0.73 ± 0.20	0.64 ± 0.19	0.045*
Neudesin, ng/ml	64.69 ± 3.06	55.52 ± 5.48	0.004*

Veriler ortalama ± standard sapma olarak sunulmuştur. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Yeni tanı diyabetik hastalar ile kontrol grubundaki bireylerin demografik ve laboratuvar verileri karşılaştırmalı olarak Tablo 9’da gösterilmiştir.

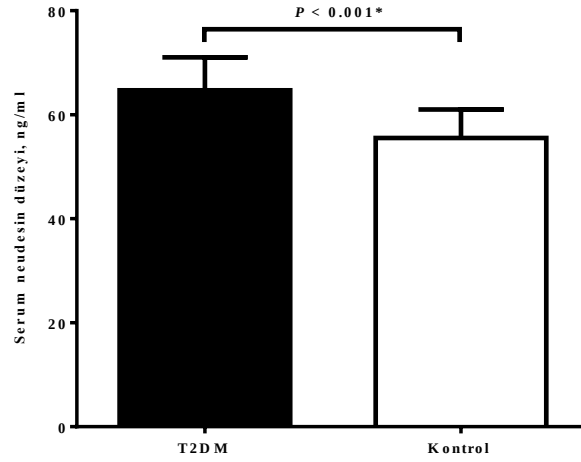
Yeni tanı diyabetik hastalar ile kontrol grubundaki bireylerin arasında yaş, cinsiyet ve VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Açlık kan şekeri (Tip2 DM=154.52 $\pm$ 78.63 mg/dl, Kontrol= 91.70 $\pm$ 9.08mg/dl, p= <0.001*), serum insülin düzeyi (Tip2 DM=9.17 $\pm$ 4.48 μ IU/ml, Kontrol=6.92 $\pm$ 3.26 μ IU/ml, p=<0.001*) HOMA-IR (Tip2 DM=4.07 $\pm$ 2.10, Kontrol=1.57 $\pm$ 0.72, p= <0.001*), KIM kalınlığı (Tip2 DM=0.73 $\pm$ 0.20 mm, Kontrol= 0.64 $\pm$ 0.19 mm , p=0.045*), hs-CRP (Tip2 DM=5.59 $\pm$ 3.52 mg/l, Kontrol=3.60 $\pm$ 2.60 mg/l, p=0.007*) yeni tanı diyabetik hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.

Diyabetik bireylerde bel çevresi kalınlığı kontrol grubundaki bireylere göre (Tip 2 DM=100.05 $\pm$ 10.66, Kontrol=94.87 $\pm$ 10.66, p=0.030*) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek saptandı.

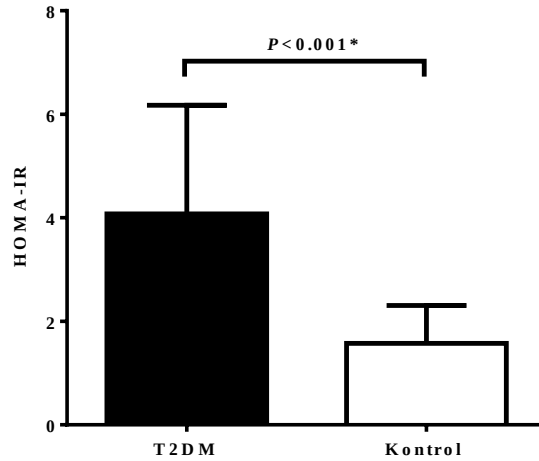
Diyabetik hastalarda LDL kolesterol düzeyi (Tip2 DM= 158.90 $\pm$ 36.10 mg/dl, Kontrol=139.57 $\pm$ 42.88mg/dl, p=0.032*) istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı, HDL kolesterol düzeyi ise (Tip2 DM= 46.65 $\pm$ 9.64 mg/dl, Kontrol= 62.62 $\pm$ 23.19 mg/dl, p=0.005*) ise istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı.

Serum Neudesin düzeyi ise yeni tanı diyabetik hastalarda kontrol grubundaki bireylere göre (Tip 2 DM =64.69 $\pm$ 3.06 ng/ml, Kontrol=55.52 $\pm$ 5.48 ng/ml, P=0.004*) istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı



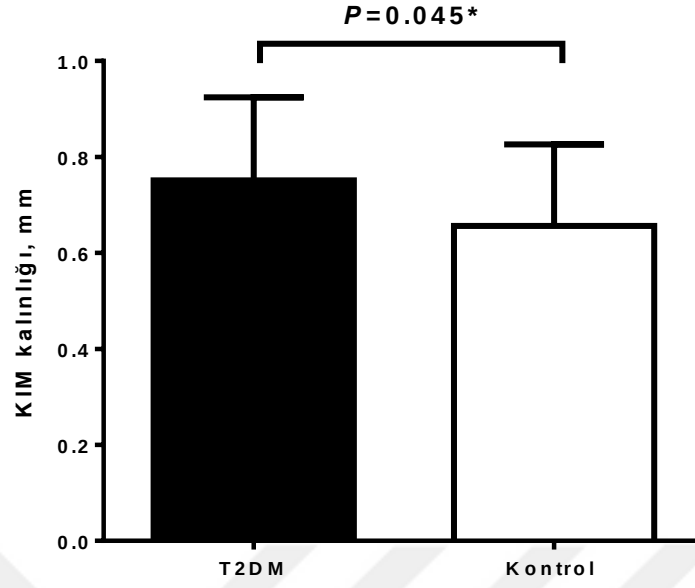
Şekil 9: Yeni tanı tip 2 DM olan hastalar ile kontrol grubundaki normoglisemik bireylerin neudesin düzeyinin bağımsız değişkenlerde t testi kullanılarak karşılaştırılması

Serum neudesin düzeyi yeni tanı diyabetik hastalarda kontrol grubundaki bireylere göre (Tip 2 DM =64.69 ± 3.06 ng/ml, Kontrol=55.52 ± 5.48 ng/ml ,P=0.004*) istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.



Şekil 10: Yeni tanı tip 2 DM olan hastalar ile kontrol grubundaki normoglisemik bireylerin HOMA-IR bağımsız değişkenlerde t testi kullanılarak karşılaştırılması

HOMA-IR yeni tanı diyabetik hastalarda kontrol grubundaki bireylere göre (Tip2 DM=4.07 ± 2.10, Kontrol=1.57 ± 0.72, P= <0.001*), istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.



Şekil 11. Yeni tanı tip 2 DM olan hastalar ile kontrol grubundaki normoglisemik bireylerin karotis intima media kalınlıklarının bağımsız değişkenlerde t testi kullanılarak karşılaştırılması

Serum KIM kalınlığı ise yeni tanı diyabetik hastalarda kontrol grubundaki bireylere göre (Tip2 DM=0.73 ± 0.20mm, Kontrol=0.64 ± 0.19 mm, P=0.045*) istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Diğer değişkenlerin etkisini dışlamak için yapılan ileri analizde KIM kalınlığı ile ilişki kayboldu.

Korelasyon analizi

Neudesin ile diğer değişkenler arasındaki ilişki Pearson's korelasyon analizi kullanılarak değerlendirildi (Tablo 10).

Tablo 10. Neudesin düzeyi ile metabolik değişkenler arasındaki korelasyon analizi

	Neudesin			
	T2DM		Kontrol	
	r	P	r	P
Yaş	0.145	0.157	0.167	0.421
VKİ	0.361	0.009*	0.264	0.012*
Bel çevresi	0.387	0.005*	0.321	0.010*
Sistolik kan basıncı	0.024	0.531	0.103	0.135
Diastolik kan basıncı	0.135	0.321	0.115	0.367
KIMK	0.145	0.028*	0.101	0.041*
İnsulin	0.153	0.014*	0.114	0.035*
Açlık plazma glikozu	0.142	0.022*	0.101	0.039*
HOMA-IR	0.149	0.019*	0.110	0.038*
HgbA1 _c	0.264	0.146	0.113	0.245
2.saat glikoz	0.098	0.179	0.104	0.097
hs-CRP	0.167	0.109	0.146	0.315
Total kolesterol	0.146	0.254	0.117	0.260
LDL-kolesterol	0.094	0.198	0.106	0.170
HDL-kolesterol	0.104	0.178	0.086	0.196
Trigliserid	0.170	0.280	0.168	0.195

$P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. r: Pearson's korelasyon katsayısı

Araştırmamızda serum neudesin ile diğer parametreler arasındaki ilişki varlığı Pearson's korelasyon analizi kullanılarak değerlendirildi.

Neudesin düzeyi ile VKİ ve bel çevresi kalınlığı arasında hem diyabetik hem de kontrol grubunda ki bireylerde istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönde bir ilişki saptandı.

Ayrıca açlık kan glikozu, insulin ve HOMA-IR düzeyi ile neudesin arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde ancak zayıf bir ilişki saptandı. Fakat HgbA1C ve 2.saat OGTT ile neudesin arasında bir ilişki saptanmadı.

Ayrıca KIMK ile neudesin arasında anlamlı pozitif yönde ve zayıf bir ilişki saptandı.

Lipid parametreleri, hs-CRP, yaş ve kan basıncı ile neudesin arasında bir ilişki saptanmadı.

Regresyon analizi

Regresyon analizine yaş, diyabet durumu, hs-CRP, lipid profili ve hs-CRP düzeyi karıştırıcı faktör olarak dahil edildi. Neudesin ile HOMA-IR ve VKİ arasında bağımlı bir ilişki saptandı. KIMK ile neudesin arasındaki ilişki saptanmadı.

Tablo. 11 Neudesin ile VKİ, HOMA-IR ve KIM arasındaki ilişkinin multiple-linear regresyon analizi ile gösterilmesi.

	β	95% GA		<i>P</i>
		Alt	Üst	
VKİ	0.897	0.278	1.516	0.028*
HOMA-IR	0.264	0.114	0.414	0.039*
KIMK	0.173	-0.175	0.521	0.147

5. TARTIŞMA

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat (KH), yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolik hastalıktır (1). Dünya çapında diyabet prevalansı hızla artarak pandemik bir hastalık olmuştur (2). Obezite yağ doku kitlesinin aşırı olması halidir. Hiperinsülinemi ve insülin direnci obezitenin yaygın özelliklerindendir. Beyaz adipoz dokudan salgılanan leptinin keşfinden sonra adipoz dokudan salgılanan moleküllerin enerji metabolizmasında önemli düzenleyici rollerinin olduğu anlaşılmıştır (5). Yeni tanımlanan adipoz dokudan salgılanan bir peptid yapıda bir molekül olan neudesin ile yapılan prelinik araştırmalarda neudesinin insülin direnci, diyetin indüklediği obezite, semptomatik aktivite ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Biz de araştırmamızda yeni tanı diyabetik hastalarda neudesin düzeyini inceledik ve ayrıca serum neudesin düzeyi ile metabolik parametreler arasında bir ilişki olup olmadığını değerlendirdik. Araştırmamızda serum neudesin düzeyi yeni tanı diyabetik hastalarda kontrol grubundaki bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek saptandı. Neudesin'in metabolik değerlerle ilişkisini incelediğimizde ise; neudesin ile VKİ, bel çevresi ve insülin direncinin indirekt bir göstergesi olan HOMA-IR arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu korelasyon analizinde görüldü. Regresyon analizinde ise neudesin düzeyi ile VKİ ve HOMA-IR arasında diğer değişkenlerden bağımsız bir şekilde pozitif yönde bir ilişki saptandı.

Obezitenin beyaz adipoz dokunun ileri derecede artmasından kaynaklanan ve tip 2 diyabet, hipertansiyon, ateroskleroz gibi birçok metabolik sendrom için risk faktörü olduğu bilinmektedir (41). Son yıllarda yapılan çalışmalarda neudesin ile yağ dokusu arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Fareler üzerinde yapılan bir prelinik çalışmada neudesin molekülü bloke edilen farelerin yüksek yağ içerikli diyetle bağlı obeziteye ve obezite ilişkili metabolik disfonksiyon gelişimine dirençli oldukları gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada neudesin bloke edilmiş farelerde bakılan glukoz, total kolesterol ve leptin düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür. Bu veriler bize neudesin yokluğunun obezite ilişkili metabolik disfonksiyona karşı koruyucu olduğunu düşündürmektedir.

Neudesin molekülü bloke edilmiş farelerde beyaz adipoz dokuda, kahverengi adipoz dokuda ve plazmada norepinefrin salınımının arttığı, kalp hızının arttığı saptanmıştır. Bu da neudesinin sempatik aktiviteyi baskılayarak enerji itirahını arttırdığına işaret etmektedir (38). Biz de araştırmamızda serum neudesin ile VKİ ve HOMA-IR arasındaki ilişkiyi inceledik; serum neudesin düzeyi ile VKİ ve HOMA-IR arasında anlamlı ve pozitif yönde bir ilişki olduğunu saptadık. Regresyon analizinde ise neudesin ile VKİ ve HOMA-IR arasındaki ilişkinin diğer değişkenlerden bağımsız olarak devam ettiğini saptadık. Araştırmamızdan çıkan sonuçlar preklirik veriler ile uyumlu olarak saptandı. Bu veriler altında gelecekte neudesinin obezite, diyabet gibi metabolik hastalıkların tedavisinde potansiyel rol oynama ihtimali olan proteindir.

Diyabetik hastalarda kardiyovasküler olay sıklığı artmıştır. Arteriyel sistemin herhangi bir bölgesindeki aterosklerotik değişikliklerin ciddiyeti, arteriyel sistemdeki diğer aterosklerotik tutulum hakkında da bilgi verir. Özellikle koroner arterlerin, karotis arterler ve femoral arterler ile ilişki ön plandadır. KIMK ise kardiyovasküler riskin non-invaziv bir belirteçidir. Artmış KIMK, yaş, DM, sigara ve hiperkolesterolemi gibi birçok kardiyovasküler risk faktörü ile ilişkilidir. Ayrıca, angina pectoris, miyokard infarktüsü (MI), aort anevrizması ve periferik arter hastalığı ile de anlamlı ilişkisi vardır (31). Araştırmamızda diyabetik hasta grubunda KIMK'nı kontrol grubundaki bireylere göre anlamlı olarak yüksek bulduk. Korelasyon analizinde ise serum neudesin ile KIMK arasında pozitif yönde bir ilişki vardı. Ancak yapılan ileri analizde, bu ilişkiyi etkileyecek diğer potansiyel değişkenler analize dahil edildiğinde, neudesin düzeyi ile KIMK arasındaki bu ilişki kayboldu.

Klinik laboratuvarlarda CRP ölçümlerinde kullanılan testlere göre, daha düşük konsantrasyonlarda CRP düzeylerini ölçebilen, yüksek duyarlıklı (hs-CRP) testlerinin geliştirilmesi, inflamasyon düzeyi düşük olan hastaların da saptanabilmesine ve bu proteinin ateroskleroz gibi kronik hastalıkların inflamatuvar yapısının araştırılmasında giderek artan oranda kullanılmasına olanak sağlamıştır (6). Yüksek duyarlıklı CRP (hs-CRP) artışının normal referans aralığı içinde kalsa bile gelecekteki kardiyovasküler riskin ön habercisi olduğu düşünülmektedir (47). Sağlıklı erişkinlerde <1, 1-3, >3 mg/L hs-CRP düzeylerinin, gelecekte kalp hastalığı

gelişmesi açısından sırasıyla düşük, orta ve yüksek düzeydeki riski temsil ettikleri ileri sürülmektedir (48-49). Araştırmamızda hs-CRP ile neudesin arasında bir ilişki saptanmadı. Bu veriler bize kardiyovasküler olaylar ile neudesin arasında doğrudan ilişki olmadığını düşündürmektedir.

Literatürde neudesin molekülü ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bizim araştırmamız ise bu molekül ile ilgili insan üzerinde yapılan ilk çalışmadır.

Araştırmamızın limitasyonu ise; kesitsel araştırmalarda elde edilen veriler her zaman için neden sonuç ilişkisini yansıtmaz. Bulunan bu ilişkinin doğruluğu ancak ileriye yönelik kohort çalışmaları ile net olarak ifade edilebilir.

Sonuç olarak araştırmamızda yeni tanı diyabetik hastalarda neudesin düzeyi kontrol grubundaki bireylere göre daha yüksek saptadık. Yaptığımız ileri analizlerde neudesin düzeyi ile VKI ve insülin direnci arasında diğer değişkenlerden bağımsız doğrusal bir ilişki olduğunu gördük. Bu veriler bize neudesinin diyabet ve obezite ile potansiyel ilişkili bir protein olduğunu düşündürmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2017-Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas Eighth edition 2017. Vol. 8, Isbn. 2017. 150 p.
3. İ Satman ve Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans (TURDEP) Çalışma Grubu, 2011
4. Harrison's Endocrinology, Second Edition 2013 J. Larry Jameson, MD, PhD Çeviri editörü: Akçay T. 2013 İzmir Nobel Tıp Kitabevi
5. Role of the secretory protein neudesin in energy metabolism, Hiroya Ohta, Department of Microbial Chemistry, Kobe Pharmaceutical University, The Journal Of Physical Fitness And Sports Medicine, Vol. 5 (2016) No.3 p. 229-233
6. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2017. Diabetes Care 2017;40(Suppl.1)
7. Endokrinoloji, Çetinalp Ş. Türkiye Klinikleri 1. baskı Mart 2017, Ankara
8. Rich, R. (2013) Clinical İmmunology. Clinical İmmunology.
9. Goldman, L., & Shafer I, A. (2016). Goldman-Cecil Medicine. Goldmn's Cecil
10. Fallis, A. (2016). WILLIAMS Textbook of ENDOCRINOLOGY. Elsevier.
11. Semenkovich, C. F. (2006). Review series Insulin resistance and atherosclerosis. The Journal of Clinical Investigation, 116(7), 1813-1822.
12. Kerner W, Brückel J. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. Exp Clin Endocrinol Diabetes [Internet]. 2014 Jul 11 [cited 2017 Aug 2];122(7):384–6.
13. Picón MJ, Murri M, Muñoz A, Fernández-García JC, Gomez-Huelgas R, Tinahones FJ. Hemoglobin A1c Versus Oral Glucose Tolerance Test in Postpartum Diabetes Screening. Diabetes Care [Internet]. 2012 [cited 2017 Aug 2];35(8).
14. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report, 2017. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Dept of Health and Human Services; 2017
15. 15. Harrison's, ed. Harrison's principles of internal medicine. 19th ed. 2015.

16. Narayan KMV, Boyle JP, Thompson TJ, Gregg EW, Williamson DF. Effect of BMI on Lifetime Risk for Diabetes in the U.S. *Diabetes Care* [Internet]. 2007 Jun 1 [cited 2017 Aug 3];30(6):1562–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17372155>
17. Ford ES, Williamson DF, Liu S. Weight change and diabetes incidence: findings from a national cohort of US adults. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1997 Aug 1 [cited 2017 Aug 3];146(3):214–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9247005>
18. Buchanan, T. A., Xiang, A. H., & Page, K. A. (2012). Gestational diabetes mellitus: risks and management during and after pregnancy. *Nature Reviews Endocrinology*, 8(11), 639–649. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.96>
19. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 May 8 [cited 2017 Aug 3];358(19):1991–2002. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18463375>
20. İç Hastalıkları. Editörler:İliçin G., Biberoglu S., Süleymanlar G., Ünal S., Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları. Cilt 2 s:2105. Güneş Tıp Kitabevi, Ankara
21. Ceriello A. Postprandial Glucose Regulation and Diabetic Complications. *Arch Intern Med* [Internet]. 2004 Oct 25 [cited 2017 Aug 7];164(19):2090. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.164.19.2090>
22. Khaw K-T, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N, et al. Association of Hemoglobin A 1c with Cardiovascular Disease and Mortality in Adults: The European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* [Internet]. 2004 Sep 21 [cited 2017 Aug 7];141(6):413. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-141-6-200409210-00006>

23. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 Oct 9 [cited 2017 Aug 8];359(15):1577–89. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0806470> [11 SEP]
24. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Grimm RH, et al. Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* [Internet]. 2010 Apr 29 [cited 2017 Aug 8];362(17):1575–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20228401> [11 SEP]
25. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, de Boer IH, Goldstein-Fuchs J, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care* [Internet]. 2014 Oct [cited 2017 Aug 6];37(10):2864–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25249672> [11 SEP]
26. Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R, DCCT/EDIC Research Group for the DR. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care* [Internet]. 2014 [cited 2017 Aug 6];37(1):31–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356595> [11 SEP]
27. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* [Internet]. 2003 May [cited 2017 Aug 6];26(5):1553–79. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12716821>
28. Ross R. Atherosclerosis. In: McGee J, Isaacson PG, Wright NA, editors. *Oxford textbook of pathology*. Vol. 2, Oxford: Oxford University Press; 1992. p. 798-812.
29. Jadhav UM, Kadam NN. Carotid intima-media thickness as an independent predictor of coronary artery disease. *Indian Heart J* 2001;53:458-62.
30. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, et al. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. *Circulation* 2000;101:E16-22.
31. Grobbee DE, Bots ML. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J Intern Med* 1994;236:567-73.

32. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1600-7.
33. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and metaanalysis. *Circulation* 2007;115:459-67.
34. Jacoby, D. S., Mohler III, E. R., & Rader, D. J. (2004). Noninvasive atherosclerosis imaging for predicting cardiovascular events and assessing therapeutic interventions. *Current Atherosclerosis Reports*, 6(1), 20–6. <https://doi.org/10.1007/s11883-004-0112-8>
35. Ergün A. Yağ hücresi ve salgı ürünlerinin fonksiyonları. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası Cilt 56, Sayı 3* (2003)
36. Neudesin, a novel secreted protein with a unique primary structure and neurotrophic activity. Kimura I, Yoshioka M, Konishi M, Miyake A, Itoh N - *J. Neurosci. Res.* - February 1, 2005; 79 (3); 287-94
37. Neurotrophic activity of neudesin, a novel extracellular heme-binding protein, is dependent on the binding of heme to its cytochrome b5-like heme/steroid-binding domain. Kimura I, Nakayama Y, Yamauchi H, Konishi M, Miyake A, Mori M, Ohta M, Itoh N, Fujimoto M - *J. Biol. Chem.* - February 15, 2008; 283 (7); 4323-31
38. Deletion of the Neurotrophic Factor neudesin Prevents Diet-induced Obesity by Increased Sympathetic Activity. Ohta H, Konishi M, Kobayashi Y, Kashio A, Mochiyama T, Matsumura S, Inoue K, Fushiki T, Nakao K, Kimura I, Itoh N - *Sci Rep* - May 8, 2015; 5 (); 10049
39. Schwartz, M. W., Woods, S. C., Porte, Jr D., Seeley, R. J., & Baskin, D. G. Central nervous system control of food intake. *Nature* 404, 661–671 (2000)
40. Münzberg, H. Leptin-signaling pathways and leptin resistance. *Forum. Nutr.* 63, 123–132 (2010)
41. Neudesin as a unique secreted protein with multi-functional roles in neural functions, energy metabolism, and tumorigenesis. Ohta H, Kimura I, Konishi M, Itoh N - *Front Mol Biosci* - January 1, 2015; 2 (); 24

42. Neurotrophic effects of neudesin in the central nervous system. Kimura I, Nakayama Y, Zhao Y, Konishi M, Itoh N - *Front Neurosci* - January 1, 2013; 7 (); 111
43. Ryu, C. S., Klein, K., & Zanger, U. M. (2017). Membrane Associated Progesterone Receptors: Promiscuous Proteins with Pleiotropic Functions – Focus on Interactions with Cytochromes P450. *Frontiers in Pharmacology*, 8, 159. <http://doi.org/10.3389/fphar.2017.00159>
44. Byerly, M. S., Swanson, R. D., Semsarzadeh, N. N., McCulloh, P. S., Kwon, K., Aja, S., ... Blackshaw, S. (2013). Identification of hypothalamic neuron-derived neurotrophic factor as a novel factor modulating appetite. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 304(12), R1085–R1095. <http://doi.org/10.1152/ajpregu.00368.2012>
45. Rios M, Fan G, Fekete C, Kelly J, Bates B, Kuehn R, Lechan RM, Jaenisch R. Conditional deletion of brain-derived neurotrophic factor in the postnatal brain leads to obesity and hyperactivity. *Mol Endocrinol* 15: 1748–1757, 2001
46. Fox EA, Byerly MS. A mechanism underlying mature-onset obesity: evidence from the hyperphagic phenotype of brain-derived neurotrophic factor mutants. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 286: R994–R1004, 2004
47. Mendall MA, Patel P, Ballam L, Strachan D, Northfield TC. C reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectional study. *BMJ* 1996; 312(7038): 1061-5.
48. Ridker PM. Cardiology Patient Page. C-reactive protein: a simple test to help predict risk of heart attack and stroke. *Circulation* 2003; 108(12): e81-5.
49. Bugdayci G, Duzgun AP, Koca Y, Sezer S, Turhan T. Importance of high-sensitivity CRP in elderly subjects with and without metabolic syndrome. *Turkish Journal of Geriatrics* 2005; 8(2): 57-60 .