



T.C.

**BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İYİ VE KÖTÜ KONTROLLÜ TİP 2 DİABETES MELLİTUS'LU HASTALARDA
TOTAL ANTİOKSİDAN STATUS (TAS), TOTAL OKSİDAN STATUS (TOS)
DÜZEYLERİ VE METABOLİK PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Murat PEHLİVAN

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

Ağustos 2020

BOLU



T.C.

**BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İYİ VE KÖTÜ KONTROLLÜ TİP 2 DİABETES MELLİTUS'LU
HASTALARDA TOTAL ANTİOKSİDAN STATUS (TAS), TOTAL OKSİDAN
STATUS (TOS) DÜZEYLERİ VE METABOLİK PARAMETRELERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Murat PEHLİVAN

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Gülali AKTAŞ

Ağustos 2020

BOLU



**BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI**

DOKÜMAN KODU: ASS. FR. 06
YAYIN TARİHİ: 11.06.2020
REVİZYON NO: 00
REVİZYON TARİHİ: 00
SAYFA NO: 01

TEZ ONAY BELGESİ

Adayın Adı Soyadı : **Murat PEHLİVAN**
Anabilim Dalı/Bilim Dalı : **İç Hastalıkları Anabilim Dalı**
Tezin Başlığı : **İyi ve kötü Kontrollü Tip 2 DM'li Hastalarda TAS,
TOS Düzeyleri ve Metabolik Parametrelerin Değerlendirilmesi**
Tezin Danışmanı : **Doç. Dr. Gülali Aktaş**
Tezin Savunma Tarihi : **12.08.2020**

Jüri Başkanı

Doç. Dr. Gökçe Can

Üye

Doç. Dr. Gülali Aktaş

Üye

Doç. Dr. Atilla Öner

DEKANLIK ONAYI

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Muhammet Güzel KURTOĞLU

DEKAN V.

ÖZET

İYİ VE KÖTÜ KONTROLLÜ TİP 2 DİABETES MELLİTUS'LU HASTALARDA TOTAL ANTİOKSİDAN STATUS (TAS), TOTAL OKSİDAN STATUS (TOS) DÜZEYLERİ VE METABOLİK PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Diyabet yaşadığımız yüzyılın en önemli sağlık sorunlarından biri olarak kabul edilmektedir. Diyabetli sayısının her geçen gün artması, diyabetle ilişkili sağlık sorunlarının toplum sağlığını ve ülke ekonomilerini ciddi derecede etkilemesi bu düşünceyi desteklemektedir. Diyabet ve komplikasyonları gelişiminde serbest oksijen radikalleri ile antioksidan sistem arasındaki denge önemli rol oynamaktadır. Dr. Erel tarafından yeni bir kalorimetrik ölçüm tekniğiyle genel antioksidan seviyeyi tespit etmek amacıyla total antioksidan status (TAS) kiti ve genel oksidan seviyeleri tespit etmek amacıyla total oksidan status (TOS) kiti geliştirilmiştir. Bu çalışmada iyi kontrollü tip 2 diyabetli hastalardaki TAS ve TOS düzeyleri ile metabolik parametreleri kötü kontrollü tip 2 diyabetli hastalardaki TAS ve TOS düzeyleri ile metabolik parametrelerle karşılaştırmayı amaçladık.

Üniversitemiz hastanesi İç Hastalıkları polikliniklerine Mart 2019 ile Eylül 2019 tarihleri arasında tip 2 diyabet teşhisiyle başvuran kötü ve iyi kontrollü hastalar çalışmaya dahil edildi. Demografik veriler ve antropometrik ölçümler, tansiyon ve nabız verileri, TAS-TOS sonuçları, metabolik parametreler, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, tam kan ve anemi parametreleri, diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları varlığı, tedaviye uyum, diyet ve egzersiz alışkanlıkları kaydedildi. İyi ve kötü kontrollü tip 2 diyabetik hastaların verileri karşılaştırıldı.

Çalışmaya 96 kötü diyabetik kontrollü ve 43 iyi diyabetik kontrollü olmak üzere toplam 139 hasta alındı. Demografik veriler ve antropometrik ölçümler açısından her iki grup arasında fark izlenmedi. Kötü kontrollü tip 2 diyabet grubunda ortalama HbA1c %9.1 ve açlık kan glukozu 169 mg/dL iken iyi kontrollü tip 2 diyabet grubunda ortalama HbA1c %6.4 ve açlık kan glukozu 113 mg/dL olup glisemi kontrolü açısından gruplar arasında belirgin fark mevcuttur (HbA1c için $p<0.001$; açlık kan glukozu için $p<0.001$). Çalışmamızda TOS düzeyi kötü kontrollü tip 2

diyabetlilerde iyi kontrollü tip 2 diyabetiklere kıyasla belirgin yüksek ($p=0.002$), TAS düzeyi ise belirgin düşük saptandı ($p<0.001$). Kötü kontrollü tip 2 diyabetiklerin %47.9'unda ve iyi kontrollü tip 2 DM hastalarının %27.9'unda mikrovasküler komplikasyon varlığı saptandı ($p=0.027$). Alt grup analizinde ise retinopati, nefropati ve nöropati sıklığı açısından iyi ve kötü kontrollü diyabetikler arasında anlamlı fark izlenmedi. Kötü kontrollü tip 2 diyabet hastalarının %17.7'sinde makrovasküler komplikasyon varlığı saptanırken, iyi kontrollü tip 2 diyabet grubunda bu oran %14 olarak tespit edildi ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi. İyi kontrollü ve kötü kontrollü diyabetiklerde diyet uyumu sırasıyla %58.1 ve %34.4 olarak saptandı ($p=0.027$).

Kötü kontrollü diyabetik bireylerde oksidatif sistemdeki oksidan– antioksidan dengesinde oksidasyon lehine bozulma olup mikrovasküler komplikasyon gelişiminde oksidatif stresin rolü olduğu düşünülmektedir. Tip 2 DM hastalarında TOS düzeyleri mikrovasküler komplikasyon ve morbidite için prediktif bir test olarak kullanılabilir. TAS düzeyi 1.37 mmol Trolox Eq/L'nin üzerinde olduğunda %74 sensitivite ve %53 spesifite ile iyi diyabetik kontrolü öngörmektedir. TOS düzeyi ise 3.97 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eq/L'nin üzerinde olduğunda %60 sensitivite ve %53 spesifite ile kötü diyabetik kontrolü öngörmektedir.

Anahtar Kelimeler: Antioksidan, Diyabet komplikasyonları, HbA1c, Mikrovasküler Komplikasyonlar, Oksidant, Tip 2 Diabetes Mellitus

ABSTRACT

EVALUATION OF TOTAL ANTIOXIDANT STATUS (TAS), TOTAL OXIDANT STATUS (TOS) LEVELS AND METABOLIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH WELL AND POORLY CONTROLLED TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Diabetes is regarded as one of the most important health problems of the century. The fact that the number of people with diabetes increases day by day and that diabetes-related health problems affect public health and country economies seriously supports this idea. The balance between free oxygen radicals and antioxidant system plays an important role in the development of diabetes and its complications. Dr. Erel developed a total antioxidant status (TAS) kit and a total oxidant status (TOS) kit to detect overall antioxidant levels with a new calorimetric measurement technique. In this study, we aimed to compare TAS and TOS levels and metabolic parameters in patients with well-controlled type 2 diabetes with metabolic parameters and TAS and TOS levels in patients with poorly controlled type 2 diabetes.

Poorly and well-controlled patients who were admitted to the internal diseases outpatient clinics of our university between March 2019 and September 2019 with diagnosis of type 2 diabetes were included in the study. Demographic data and anthropometric measurements, blood pressure and pulse data, TAS-TOS results, metabolic parameters, kidney and liver function tests, whole blood and anemia parameters, presence of diabetes microvascular and macrovascular complications, treatment compliance, diet and exercise habits were recorded. Data of well and poorly controlled type 2 diabetic patients were compared.

A total of 139 patients, 96 poor controlled diabetics and 43 well controlled diabetics, were included in the study. There was no difference between the two groups in terms of demographic data and anthropometric measurements. In the poorly controlled type 2 diabetes group, the median HbA1c was 9.1% and fasting blood glucose was 169 mg / dL, while in the well-controlled type 2 diabetes group, the median was HbA1c 6.4% and the fasting blood glucose was 113 mg / dL, and there was a significant difference between the groups in terms of glycemia control ($p < 0.001$ for HbA1c; $p < 0.001$ for fasting blood glucose). In our study, TOS levels

were found to be significantly higher ($p = 0.002$) and TAS levels were significantly lower in patients with poorly controlled type 2 diabetes compared to well-controlled type 2 diabetics ($p < 0.001$). Microvascular complications were found in 47.9% of poorly controlled type 2 diabetics and 27.9% of well-controlled type 2 DM patients ($p = 0.027$). In the subgroup analysis, no significant difference was observed between good and badly controlled diabetics in terms of the frequency of retinopathy, nephropathy and neuropathy. While 17.7% of poorly controlled type 2 diabetes patients had macrovascular complications, this rate was found to be 14% in the well-controlled type 2 diabetes group and there was no statistically significant difference between the groups. Diet compliance was found to be 58.1% and 34.4%, respectively, in well-controlled and poorly controlled diabetics ($p = 0.027$).

In poorly controlled diabetic individuals, the oxidant-antioxidant balance in the oxidative system is impaired in favor of oxidation and it is thought that oxidative stress plays a role in the development of microvascular complications. TOS levels can be used as a predictive test for microvascular complications and morbidity in type 2 DM patients. When TAS level is above 1.37 mmol Trolox Eq / L, it predicts good diabetic control with 74% sensitivity and 53% specificity. When TOS level is above 3.97 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eq / L, it predicts bad diabetic control with 60% sensitivity and 53% specificity.

Keywords: Antioxidants, Complications of Diabetes Mellitus, HbA1c, Oxidants, Type 2 Diabetes Mellitus

TEŞEKKÜR

Asistanlık ve tez sürecimde değerli bilgi ve emeklerini esirgemeyen, tüm aşamalarda bana yardımcı olan, güler yüzünü eksik etmeyen, her zaman sabır, ilgi ve anlayış gösteren kıymetli tez danışmanım Doç. Dr. Gülali AKTAŞ'a, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden her zaman istifade ettiğim başta Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Muhittin ERTİLAV olmak üzere; Doç. Dr. Hikmet TEKÇE, Doç. Dr. Esra Nur ADEMOĞLU DİLEKÇİ, Doç. Dr. Güray CAN, Dr. Öğr. Üyesi Müjgan GÜRLER, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ali KÖSEKLİ, Dr. Öğr. Üyesi Muhammed Emin DEMİRKOL, Dr. Öğr. Üyesi Tuba TASLAMACIOĞLU DUMAN ile emekli öğretim üyeleri Prof. Dr. Haluk ŞAVLI ve Prof. Dr. Ümmügül ÜYETÜRK'e her zaman özleyeceğim bir çalışma ortamı sundukları için sonsuz saygı, sevgi ve şükranlarımı sunarım.

Hayatım boyunca bana her zaman destek veren, yanımda olan, bana iyiliği, doğruluğu, yardımseverliği, iyi bir insan olma erdemini öğreten, hayatta bana her zaman iyi birer örnek olan, lise ve tıp fakültesi yıllarımdaki uykusuz gecelerimde benimle uykusuz kalan, emeklerinin karşılığını asla ödeyemeyeceğim çok kıymetli annem Nebahat PEHLİVAN ve babam Necmettin PEHLİVAN'a, değerli kardeşim Burak PEHLİVAN'a sonsuz sevgi, saygı ve şükranlarımı sunarım.

Hayat arkadaşım, kader ortağım gerek mesleki sürecimde gerekse hayatımda her zaman yanımda olan ve desteğini hissettiğim, benimle sevinen, benimle üzülen, hayatımın anlamlarından birisi olan kıymetli eşim ve meslektaşım Dr. Mine Büşra PEHLİVAN'a sonsuz sevgi, saygı ve şükranlarımı sunarım

Dr. Murat PEHLİVAN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY SAYFASI	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR	viii
İÇİNDEKİLER	ix
TABLolar	xiii
ŞEKİLLER	xiv
SİMGELER ve KISALTMALAR	xv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diabetes Mellitus Tanımı ve Sıklığı.....	3
2.2. Diabetes Mellitus Semptomlar, Tanı Kriterleri ve Sınıflandırma	4
2.2.1. Semptomlar	4
2.2.2. Diyabet Tanı Kriterleri	4
2.2.3. Diabetes Mellitus 'un Etiyolojik Sınıflandırması.....	5
2.4. Tip 2 DM (T2DM)	7
2.4.1. Tip 2 DM'nin Epidemiyolojik Belirleyicileri ve Risk Faktörleri	7
2.4.2 Tip 2 DM'de İnsülin Direnci	8
2.4.3. Adipokinler	9
2.4.4. Beta Hücre Defekti	12
2.4.5. Tip 2 DM Gelişiminde Genetik Faktörler.....	12
2.4.5.1. Tip 2 DM'nin Poligenik Formlarının Genetiği	13
2.4.5.1.1. İnsülin Reseptörü Substrat 1 (IRS 1) Gen.....	13
2.4.5.1.2. Transcription Factor 7–Like 2 (TCF7L2) Geni.....	14
2.8. Diyabetin Tedavisi	14
2.8.1. Diyet	14
2.8.1.1. Diyetin Besinsel İçeriği	17
2.8.1.1.1. Karbonhidrat	17
2.8.1.1.2. Yağ	17
2.8.1.1.3. Protein.....	18

2.8.1.1.4. Lifli besinler	18
2.8.1.1.5. Mineraller ve Besin Takviyeleri	19
2.8.1.1.6. Tatlandırıcılar	19
2.8.1.2. Glisemik İndeks	19
2.8.2. Egzersiz	20
2.8.3. Medikal Tedavi	21
2.8.3.1. Biguanidler (Metformin)	21
2.8.3.2. Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör Agonistleri	25
2.8.3.3. Sodyum- Glukoz Kotransporter-2 İnhibitörleri	28
2.8.3.4. İncretinler	31
2.8.3.4.1. DPP-4 İnhibitörleri	31
2.8.3.4.2. GLP-1 Reseptör Agonistleri	34
2.8.3.5. Alfa Glukozidaz inhibitörleri	37
2.8.3.6. Sülfonilüreler	39
2.8.3.7. Meglitinidler (Glinidler)	41
2.8.3.7.1. Repaglinid	42
2.8.3.7.2. Nateglinid	42
2.8.3.8 İnsülinler	43
2.8.3.8.1 Kısa Etkili İnsülin Preparatları	44
2.8.3.8.2. Orta Etkili İnsülin Preparatları	45
2.8.3.8.3. Uzun Etkili İnsülin Preparatları	46
2.8.3.8.3 Karışım İnsülinler	48
2.8.3.8.4. İnsülin Tedavi Protokolleri	49
2.9. Diyabetin Kronik Komplikasyonları	52
2.9.1. Mikrovasküler komplikasyonlar	53
2.9.2. Makrovasküler Komplikasyonlar	53
2.9.3. Mikrovasküler ve Makrovasküler Komplikasyonların Patogenezi	53
2.9.3.1. Poliol (Aldoz Redüktaz) Yolağı	54
2.9.3.2. Artmış Hücre İçi İleri Glikasyon (AGE) Son Ürünü Oluşumu	54
2.9.3.3. Artmış heksozamin yolağı	55
2.9.3.4. Genetik Faktörler	55
2.9.4. Diyabetin Spesifik Kronik Komplikasyonları	55
2.9.4.1. Diyabetik Retinopati	55
2.9.4.2. Diyabetik Nefropati	58

2.9.4.3. Diyabetik Nöropati.....	63
2.9.4.3.1. Distal Simetrik Polinöropati.....	64
2.9.4.3.2. Otonom Nöropati.....	64
2.9.4.3.3. Mononöropatiler.....	66
2.9.4.4. Diyabetik Kalp Hastalığı.....	67
2.9.4.5. Periferik Arter Hastalığı.....	68
2.9.5. Diyabetin Akut Komplikasyonları.....	68
2.9.5.1. Akut Hipoglisemi.....	68
2.10. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres.....	69
2.10.1. Serbest Radikaller.....	70
2.10.1.1. Lipidlere Etkisi.....	70
2.10.1.2. Proteinlere Etkisi.....	71
2.10.1.3. Nükleik Asitlere Etkisi.....	71
2.10.1.4. Karbonhidratlara Etkisi.....	71
2.10.2. Antioksidanlar.....	72
2.11. Diyabet ve Oksidatif Stres.....	73
2.12. Toplam antioksidan durum.....	75
2.13. Toplam oksidan durum.....	75
3. GEREÇ-YÖNTEM.....	76
3.1. Çalışmaya Almama Ölçütleri.....	76
3.2. Anket Uygulaması.....	76
3.3. Antropometrik Ölçümler.....	76
3.4. Kan Basıncı Ölçümü.....	77
3.5. Nabız Ölçümü.....	77
3.6. Bel Çevresi Ölçümü.....	77
3.7. Biyokimyasal parametrelerin ölçümü.....	78
3.8. TAS Analizi.....	79
3.9. TOS Analizi.....	79
3.10. Verilerin İstatistiksel Analizi.....	80
4. BULGULAR.....	81
4.1. Demografik Veriler ve Antropometrik Ölçümler.....	81
4.2. Tansiyon ve Nabız Verileri.....	82
4.3. Metabolik Parametreler.....	82

4.4. Böbrek Fonksiyon Testleri ve Elektrolitler	83
4.5. Karaciğer Fonksiyon Testleri.....	84
4.6. Hemogram Parametreleri.....	85
4.7. Anemi Parametreleri ve CRP	86
4.8. TAS-TOS Değerleri	86
4.9. Mikrovasküler Komplikasyonlar	87
4.10. Makrovasküler Komplikasyonlar	87
4.11. Diyabetin Akut ve Kronik Komplikasyonları.....	88
4.12. Yaşam Tarzı ve Farkındalık.....	89
4.13. TAS ve TOS Düzeyleri ile Açlık Kan Şekeri, HbA1c ve Diyabet Süresinin Korelasyonu.....	90
4.14. Mikrovasküler Komplikasyon ile TAS ve TOS Düzeyleri Arasındaki İlişki	90
4.15. Diyabetik Kontrolü Öngörmede TAS ve TOS Düzeyleri	91
5. TARTIŞMA.....	93
6. SONUÇLAR.....	113
7. KAYNAKLAR.....	116

TABLÖLAR

Tablo	Sayfa No
Tablo 2. 1. Diyabetin Diğer Spesifik Tipleri.....	6
Tablo 2. 2. Antioksidan sistem	72
Tablo 4. 1. Çalışma popülasyonunun Demografik verileri ve antropometrik ölçümleri	81
Tablo 4. 2. Çalışma popülasyonunun Tansiyon ve nabız verileri	82
Tablo 4. 3. Çalışma popülasyonunun Metabolik Parametreleri	83
Tablo 4. 4. Böbrek fonksiyon testleri ve elektrolit düzeyleri.....	84
Tablo 4. 5. Karaciğer fonksiyon testleri.....	85
Tablo 4. 6. Hemogram parametreleri	85
Tablo 4. 7. Anemi parametreleri ve CRP düzeyleri.....	86
Tablo 4. 8. TAS ve TOS sonuçları	87
Tablo 4. 9. Mikrovasküler komplikasyon varlığı	87
Tablo 4. 10. Makrovasküler komplikasyon varlığı.....	88
Tablo 4. 11. Diyabetin Akut ve Kronik Komplikasyonları.....	88
Tablo 4. 12. Yaşam tarzı ve farkındalık verileri.....	89
Tablo 4. 13. TAS ve TOS Düzeyleri ile Açlık Kan Şekeri, HbA1c ve Diyabet Süresinin İlişkisi	90
Tablo 4. 14. TAS ve TOS Düzeyleri ile Mikrovasküler Komplikasyon İlişkisi	91
Tablo 4. 15. TAS ve TOS Düzeyleri ROC Analizi	91

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa No
Şekil 2. 1.Hipoglisemiye minimize etmek için ilaç seçimi.....	50
Şekil 2. 2.Yüksek risk faktörleri olan veya bilinen aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek hastalığı veya kalp yetmezliği.....	51
Şekil 2. 3.Maliyet sorunu veya kilo hedefi varsa kullanılacak algoritmalar	52
Şekil 4. 1. TAS Düzeyi ROC Eğrisi	92
Şekil 4. 2. TOS Düzeyi ROC Eğrisi	92

SİMGELER ve KISALTMALAR

Acc1: Asetil-CoA Karboksilaz

AGE: Advanced Glycation End Products (İleri Glikasyon Son Ürünleri)

AMPK: Adenozin Monofosfat ile Aktifleştirilen Protein Kinaz

BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu

BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı

DCCT: Diabetes Control and Complications Trial

DKA: Diyabetik Ketoasidoz

DM: Diabetes Mellitus

FDA: Food and Drug Administration

FOXO: Forkhead Winghead Helix Transcriptor Factor 0

GAD: Glutamik Asit Dekarboksilaz

GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus

GLUT: Glukoz Transporter

HDL: High Density Lipoprotein

HLA: Human Leukocyte Antigen

IA: Islet Antijeni

IGF: Insulin Growth Factor

IGT: Impaired Glucose Tolerance

IL-6: İnterlökin 6

IRS: İnsülin Reseptör Substratı

LADA: Latent Autoimmun Diabetes of Adulthood

LDL: Low Density Lipoprotein

LKB1: Liver Kinaz B1

mGPD: Mitokondriyal Gliserofosfat Dehidrogenaz

MODY: Maturity Onset Diabetes Of The Young

NPDR: Non Proliferatif Diyabetik Retinopati

PDR: Proliferatif Diyabetik Retinopati

PPAR: Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör

RAGE: Receptor of Advanced Glycation End Products

Ras-MAPK: Ras Mitojen Aktive Protein Kinaz

SOCS: Supressors of Cytokine Signaling

TCF7L2: Transcription Factor 7-Like 2

TNF- α : Tumor Necrosis Alfa

TURDEP: Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi

UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study (Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması)

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

WNT: Wingless Notch

ZnT8: Çinko Taşıyıcı 8

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM), insülin salınımı ve / veya insülin etkisindeki bozukluklar nedeniyle ortaya çıkan hiperglisemi ile seyreden kronik, komplikasyonlarla seyreden, ilerleyici, yaşam kalitesini bozucu, sistemik bir hastalıktır. Dünya genelinde 2030 yılına kadar 578 milyon insanın (nüfusun % 10.2'si) diyabet olacağı tahmin edilmekte olup, 2045 yılında bu sayının 700 milyona (% 10.9) ulaşacağı hesaplanmıştır (1). Ülkemizde yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi 2 (TURDEP-II) çalışmasında ise tip 2 DM sıklığının %13.7'ye ulaştığı görülmüştür (2). Dolayısıyla diyabetin hem dünyada hem ülkemizde çağımızın en önemli hastalıklarından birisi olduğu rahatlıkla söylenebilir. Tüm bu korkutucu verilere rağmen erken teşhis ve uygun tedavi ile diyabet yönetilebilir ve komplikasyonları önlenabilir.

Tip 2 DM patogenezi karmaşıktır ve genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimini içerir. Tip 2 DM gelişiminde öne sürülen mekanizmalardan birisi de oksidatif stres kavramıdır. Oksidatif stres oksijen radikallerinin üretimi yoluyla insülin direnci, β hücre disfonksiyonu, bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 DM gelişiminde rol oynamaktadır. Diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarının gelişmesinde ve ilerlemesinde oksidatif stresin rolü mevcuttur (3–7). Artan hücre içi glukoz, hücrenin onları nötralize edecek olan antioksidan kapasitesini aşır serbest oksijen radikalleri üretiminin artmasına yol açar. Glukozun plazma proteinleri ile reaksiyonu, ileri glikolizasyon son ürünleri oluşturur ve serbest radikal üretimini tetikleyerek nitrik oksit üretiminin azalmasına, artmış inflamasyon belirteçlerine ve lipoproteinlerin modifikasyonuna yol açan bir dizi reaksiyon gerçekleşir (8).

Tip 2 DM'nin ve komplikasyonlarının gelişim mekanizmalarını anlamak ileride tedavi açısından yeni seçeneklerin önünü açabilecektir. Aynı zamanda morbidite ve mortaliteye yol açan komplikasyonları erkenden tanımak, hastaya diyet, yaşam tarzı ve medikal tedavi yönünden değişiklikler yapmak ülkemizde ve dünyada sağlık harcamalarının azalmasına, fiziksel ve ruhsal açıdan daha sağlıklı bir toplum yapısı oluşmasına katkı sağlayabilecektir.

Literatürde iyi ve kötü kontrollü tip 2 DM'lilerin uzun dönem takiplerini karşılaştıran çeşitli çalışmalar olsa da antioksidan sistem ve oksidan sistemi iyi ve

kötü kontrollü tip 2 DM'lilerde Total Antioksidan Status (TAS) ve Total Oksidan Status (TOS) düzeyleri ve metabolik parametreleri geniş bir populasyonda karşılaştıran çalışma sayısı azdır. Bu nedenlerle, çalışmamızda iyi ve kötü kontrollü tip 2 DM'li hastalarda antropometrik ölçümler, tansiyon ve nabız değerleri, metabolik parametreler, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon gelişimi, diyabet eğitimi, diyabet tanısından itibaren geçen süre, diyet ve egzersiz alışkanlıkları gibi veriler ile TAS ve TOS düzeylerini karşılaştırmak hedeflendi. Ayrıca oksidatif stres dengesini etkileyen faktörleri ve çalışma parametrelerinin TAS ve TOS düzeyleri ile ilişkisini tespit etmeyi de amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus Tanımı ve Sıklığı

Diabetes Mellitus (DM), insülin salınımı ve / veya insülin etkisindeki bozukluklar nedeniyle ortaya çıkan hiperglisemi ile seyreden kronik, komplikasyonlara yol açan, yaşam kalitesini bozan, ilerleyici, sistemik bir hastalıktır.

Diyabetin 20.yüzyılın ikinci yarısından itibaren sıklığı artmaktadır. 21. yüzyıl itibariyle toplum sağlığını en çok tehdit eden problemlerden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Devletler için maliyeti çok yüksek olan bu hastalığa sahip kişilerin sayısı hızla, adeta çığ gibi büyümektedir. Dünya genelindeki artışla birlikte ülkemizde de görülme sıklığı ve hasta sayısı artmaktadır. 2019 yılında yayınlanan IDF 9 verilerine göre, diyabetin 20-79 yaşlarındaki insanlarda tahmini yaygınlığı (tip 1 ve tip 2 kombine hem teşhis edilmiş hem de teşhis edilmemiş) 2000 yılında saptanan 151 milyondan (o sırada küresel nüfusun %4.6'sı) 463 milyona (dünya nüfusunun %9.3'ü) yükseldiği saptanmıştır. 2030 yılına kadar 578 milyon insanın (tahmini dünya nüfusunun %10.2'si) diyabet hastası olacağı tahmin edilmekte olup, 2045 yılında bu sayının 700 milyona (tahmini dünya nüfusunun % 10.9'u) ulaşacağı hesaplanmıştır (1). Tüm bu korkutucu verilere rağmen erken teşhis ve uygun tedavi ile diyabet yönetilebilir ve komplikasyonları önlenabilir bir hastalıktır. Dahası, tip 2 diabetes mellitus (T2DM) sıklıkla önlenabilir ve kontrol edilebilir bir durumdur. Diyabet yaygınlığını belirlemek için ülkemizde yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP-I) çalışması 1997-1998 yıllarında yapılmış olup T2DM prevalansı %7.2, bozulmuş glukoz toleransı (BGT) sıklığı ise %6.7 olarak bulunmuştur (9). 2010 yılında yapılan TURDEP-II çalışmasında ise yurdumuzda 20 yaşından büyük 26.499 kişi taranmış ve T2DM sıklığının önceki yıllara kıyasla önemli derecede arttığı ve %13.7'ye vardığı görülmüştür (10). Diyabetin sıklığının giderek artması yanında, genç hatta çocukluk yaşlarına doğru kayması, maliyetinin giderek artışı, tedavi seçenekleri artmış olmasına rağmen henüz yeterince hedeflere ulaşamamış olması dikkat çekmektedir.

Hastalığa bağlı oluşan kan şekeri yüksekliğine müdahale edilmez ve kontrol altına alınamazsa bir müddet sonra diyabetin kronik komplikasyonları olan retinopati, nefropati, nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonlar gelişebilmektedir.

Diyabetin varlığı, ayrıca koroner kalp hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar ve periferik damar hastalıkları gibi makrovasküler sorunların daha erken yaşlarda ortaya çıkmasına ve daha agresif seyretmesine de neden olabilmektedir. Hem T1DM’de hem de T2DM’de metabolik kontrolün yeterince sağlanması ile bu komplikasyonların önlenebileceği veya geciktirilebileceği kanıtlanmıştır (11,12). Diyabet, sosyoekonomik duruma veya ulusal sınırlara bakmaksızın küresel sağlık için ciddi bir tehdit oluşturmaktadır. Diyabet ve komplikasyonları iyi yönetilemezse hastaneye başvurma sıklığında artışa ve erken dönemde ölüme yol açabilmektedir. Gerçekten de, diyabet, dünyada ölümün ilk 10 nedeni arasındadır (1). Ayrıca, gelişmiş toplumlarda körlük, son dönem böbrek yetmezliği ve travma dışı amputasyonların en önemli nedeni diyabettir (13).

2.2. Diabetes Mellitus Semptomlar, Tanı Kriterleri ve Sınıflandırma

2.2.1. Semptomlar

Diabetes Mellitus hastaları susama, ağız kuruluğu, sık idrara çıkma, kilo kaybı, açlık hissi, halsizlik ve yorgunluk hissi gibi hiperglisemi semptomlarıyla başvurabilmektedir. Bununla birlikte, T2DM hastaları çoğu zaman bu belirtileri göstermeden laboratuvar yöntemleriyle tanı almaktadırlar.

2.2.2. Diyabet Tanı Kriterleri

1. En az 8 saat açlık sonrası tetkik edilen plazma glukozunun 2 kez ≥ 126 mg/dL ($\geq 7,0$ mmol/L) saptanması, veya
2. Oral Glukoz Toleransı Testinde (OGTT) 2. saatte tetkik edilen plazma glukozunun ≥ 200 mg/dL (≥ 11.1 mmol/L) saptanması, veya
3. HbA1c değerinin $\geq 6,5$ olarak saptanması, veya
4. Diyabet semptomları ile birlikte herhangi bir zamanda ve yenilen yemekten bağımsız olarak plazma glukozunun ≥ 200 mg/dL (≥ 11.1 mmol/L) saptanması ile diyabet tanısı konulmaktadır (14).

Diyabet tanı kriterlerine ek olarak, bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı tanımlamaları da önem arz etmektedir.

Bozulmuş açlık glukozu (BAG) = 100-125 mg/dL (5.6-6.9 mmol/L), Dünya Sağlık Örgütü (WHO), BAG'yi 110 ila 125 mg / dL (6.1 ila 6.9 mmol/L) olarak tanımlamaktadır (15).

75 gr. OGTT' de 2. Saat bakılan plazma glukoz düzeyi;
<140 mg/dL (<7.8 mmol/l) = Normoglisemi
140-199 mg/dL (7.8-11.1 mmol/L) = Bozulmuş glukoz toleransı (BGT)
≥200 mg/dL (11.1 mmol/L) = Diabetes mellitus (14) olarak ifade eilmektedir.

Hastalarda açık bir klinik tanı yoksa tanı aynı numuneden veya iki ayrı test numunesinde iki anormal test sonucu gerektirir. Ancak aşikâr hiperglisemi semptomları ile başvuran hastada plazma glikozu 200 mg / dL [11.1 mmol / L]) üzerinde olması tanı için yeterlidir. İki ayrı test örneği kullanılıyorsa, başlangıç testinin tekrarı veya farklı ikinci bir testin gecikmeden yapılması tavsiye edilmektedir (1). Tekrarlayan tetkiklerde HbA1c % 6.5 üzerinde saptanır ise, diyabet tanısı doğrulanır. Eğer iki aynı testten veya iki farklı test örneğinden analiz edildiğinde farklı testlerin (A1C ve APG gibi) her ikisi de teşhis değerlerinin üzerindeyse, bu da teşhisi doğrulamaktadır (16).

Teşhis, doğrulanmış test temelinde yapılır. Örneğin, bir hastanın tekrarlanan testinde A1C'si diyabet kriterlerini (iki sonuç %6.5 [48 mmol / mol]) karşılar, ancak APG'yi (126 mg / dL [7.0 mmol / L]) karşılamıyorsa, yine de bu kişinin diyabete sahip olduğu düşünülmelidir. Yani iki farklı test tutarsızsa, tanısal doğruluk için diyabet tanısı koyan test tekrarlanmalıdır (14).

2.2.3. Diabetes Mellitus 'un Etiyolojik Sınıflandırması

Diyabet; tip 1 diyabetes Mellitus (T1DM), T2DM, spesifik nedenlere bağlı T2DM ve gebelik diyabeti (gestasyonel diabetes mellitus, GDM) olmak üzere başlıca dört gruba ayrılır. Diyabetli hasta populasyonunun önemli kısmını ise öncelikle tip 2 ve sonrasında tip 1 DM'li hastalar oluştururlar.

I- Tip 1 DM: Genellikle mutlak insülin eksikliğine yol açan otoimmün β hücre yıkımı vardır.

A. İmmün aracılı: Olguların %95 ini teşkil eder. Hastaların %90'ından fazlasında pankreatik otoantikor pozitifdir

B. İdiyopatik: Olguların %5 ini teşkil eder. Otoantikor negatiftir

II- Tip 2 DM: İnsülin direnci, görece insülin yetmezliği, İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin salınım defekti söz konusudur.

III- Diğer Spesifik Tipler : Tablo 2.1'de gösterilmiştir.

Tablo 2. 1. Diyabetin Diğer Spesifik Tipleri

Ekzokrin Pankreas Hastalıkları	Endokrinopatiler	Diyabet Görülebilen Genetik Sendromlar	Beta Hücre Genetik Defektleri	İlaç ve Kimyasal Maddelerle Oluşan Diyabet
Pankreatit	Aldosteronoma	Down Sendromu	MODY 1 (HNF-4 α)	Glukokortikoidler
Pankreotektomi	Cushing Sendromu	Klinefelter Sendromu	MODY 3 (HNF-1 α)	Tiroid hormonları
Neoplazi	Akromegali	Turner Sendromu	MODY 4 (IPF-1)	Statinler
Kistik fibrozis	Glukagonoma	Wolfram Sendromu	MODY 5 (HNF-1 β)	γ -interferon
Hemokromatozis	Feokromasitoma	Friedreich Ataksisi	MODY 6 (Neuro D1)	Tiazid diüretikler
Fibrokalkülöz pankreatopati	Hipertiroidi	Myotonik Distrofi	MODY 7 (KLF11)	β -adrenerjik agonistler
Diğerleri	Somatostatinoma	Huntington Koresi	MODY 8 (CEL)	Antipsikotik ilaçlar
			MODY 9 (PAX4)	Nikotinik asit
			MODY 10 (INS)	
İnfeksiyonlar	İnsülin Etkisinde Genetik Defektler	İmmün İlişkili Diyabetin Sık Olmayan Formları	Mitokondriyal DNA Mutasyonları	
Konjenital Rubella	Tip A insülin direnci	Stiff-man Sendromu	Diğerleri	
Sitomegalovirus	Rabson-Mendenhall Sendrom	Antiinsülin reseptör antikoru		
Koksaki B	Leprechaunism	POEMS sendromu		
Kabakulak	Lipodistrofik diyabet			
Adenovirüsler				
Diğerleri				

IV- Gestasyonel DM: Gebelik sırasında ortaya çıkan karbonhidrat intoleransıdır (16)

2.4. Tip 2 DM (T2DM)

Tip 2 DM patogenezi karmaşıktır ve genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimini içerir. Çevresel dokulardan özellikle insülin etkisinin klasik dokuları olan kas, yağ ve karaciğer insülin etkisine direnç gelişir. Yine glikoza yanıt olarak salınan insülinde kusur meydana gelir. Ayrıca karaciğer tarafından artan glikoz üretimi hiperglisemiye yol açar. Buna ek olarak, T2DM hastalarında artmış glukagon sekresyonu, inkretin hormonu salgılanmasında defektler, adipositlerde artmış lipoliz, glukozun renal tübüler reabsorpsiyonun artması, merkezi sinir sistemi metabolizmasının düzenlenmesinde anormallikler olabilir. De Fronzo diyabet patofizyolojisindeki bu mekanizmalara “Uğursuz Sekizli (Omnious Octet)” adını vermektedir (17). Patofizyolojik açıdan bakıldığında T2DM'ye yatkın olanlarda saptanabilen en erken anormallik insülin direnci olmasıdır ve insülin direnci T2DM'den yıllarca önce meydana gelebilir. Buna ek olarak ergenlik, hamilelik, hareketsiz bir yaşam tarzı ve aşırı kilo alımına yol açan aşırı kalori alımı insülin direncine sebep olarak beta hücreleri üzerinde yük oluşturarak beta hücrelerinin aşırı çalışmasına neden olmaktadır. Altta yatan bir genetik yatkınlık ise beta hücre yetmezliğinin meydana gelme sıklığını değiştirebilmektedir. Ancak T2DM'nin kendisi gibi, beta hücre yetmezliğine sebep olan tek bir genetik faktör tanımlanmamıştır (18).

2.4.1. Tip 2 DM'nin Epidemiyolojik Belirleyicileri ve Risk Faktörleri

Genetik faktörler

Genetik belirteçler

Aile öyküsü

Demografik özellikleri

Yaş

Etnik köken

Davranışsal ve Yaşam Tarzı ile İlgili Risk Faktörleri

Obezite (obezite ve süre dağılımı dahil)

Fiziksel hareketsizlik

Diyet

Stres

Batılılaşma, kentleşme, modernleşme

İlaçlar

Vardiyalı iş

Tip 2 DM'nin Metabolik Belirleyicileri ve Orta Risk Kategorileri

Bozulmuş glikoz toleransı

İnsülin direnci

Gestasyonel diyabet

Hamilelik sırasında diyabetli kadınların çocukları

Rahim içi yetersiz beslenme veya aşırı beslenme

Mikrobiyom bileşimi (19)

2.4.2 Tip 2 DM'de İnsülin Direnci

Tip 2 DM, çok sayıda genetik ve çevresel faktörün sebep olduğu kronik metabolik bir hastalıktır. Hastalarda insülin eksikliği veya beta hücre disfonksiyonuna bağlı olarak insülin üretimi ile insülin ihtiyacı arasında uyumsuzluk vardır. İnsülin direnci genetik defektler ve çevresel etmenlerin etkisi ile gelişir. Çevresel etmenlerden en önemlileri obezite ve hareketsiz yaşamın yol açtığı fiziksel aktivite eksikliğidir. Hastalığın erken döneminde insülin direnci olan kişi aşırı miktarda insülin salgılar, ancak insülin direnci olan her hastada hiperglisemi gelişmez. Beta hücrelerinin artmış ihtiyacı karşılayabilme yeteneği ve bunda oluşan defekt hangi hastada diyabet gelişeceğini belirler. Örneğin aşırı kilolu bireylerde insülin direnci vardır, ancak diyabet sadece insülin direncini telafi etmek için insülin sekresyonunu yeterince arttıramayanlarda ortaya çıkmaktadır (20).

İnsülin direnci, insüline doku yanıtındaki azalma olarak tanımlanabilir. İnsülinin pankreas beta hücresinden sekresyonu sonrası, sistemik dolaşıma katılması ve hedef dokulardaki hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanması gerekmektedir. İnsülin reseptöre bağlandıktan sonra hücre içine girerek post reseptör olayları başlatır. Dolayısıyla, pre reseptör, reseptör ve post reseptör bozukluklara bağlı olarak insülin direnci oluşabilir.

İnsülin reseptörü, 2 alfa ve 2 beta alt ünitelerinden oluşmaktadır. İnsülinin reseptöre bağlanması sonrası bir dizi hücre sinyal iletimi başlamaktadır. Bağlanma sonrası alfa subünitte yapısal değişikliğe neden olarak beta subüniti aktiveleştirir. Beta

subünit aktifleştince tirozin kinaz aktivitesi göstererek insülin reseptöründeki tirozin kalıntılarının otofosforilasyonuna neden olur. Sonrasında sitoplazmada aktifleşmemiş halde bulunan insülin reseptör substratlarını (IRS) tirozin parçalarından fosforlar. İnsülinin hücre içi etkilerinden sorumlu temel moleküller, IRS proteinleridir. Bu proteinler reseptörden gelen uyarıların sitoplazmaya aktarımında rol oynarlar. IRS 1 ilk tanımlanan proteinken bu ailede IRS 1, IRS 2, IRS 3, IRS 4 olmak üzere 4 adet alt tip bulunmaktadır. Tirozin parçalarının fosforlanması sonrası 2 farklı sinyal yolu aktifleşir. Bunlar fosfoinozitol 3 kinaz (PI3K) ve Ras Mitojen Aktive Protein Kinaz (Ras-MAPK) yolaklarıdır. PI3K yolağında tirozin kalıntılarından fosforlanan IRS 1 ve IRS 2 aktif hale gelir ve PI3K fosforile edip aktifleştirir. Bu yolak insülinin protein sentezi, lipogenez, glukojen sentezi, glukoneogenez inhibisyonu, gibi insülinin metabolik etkilerinden sorumludur. Glukoz taşıyıcı proteinlerin (GLUT) hücre yüzeyine çıkarak hücre içerisine glukoz alımını uyarması da yine bu yolak sayesinde olur. Ras-MAPK yolağında IRS'ler Ras molekülünü fosforlar ve aktive ederler. Bu yolak insülinin hücrelerde proliferatif etkilerinden sorumludur (21).

Plazma glukozu normalken insülin düzeylerindeki artış, insülin direncini gösterir. Dolaşımda sürekli yüksek kalan insüline yanıt olarak insülin reseptör sayıları artmış yıkıma bağlı olarak azalır. Obezite, yüksek karbonhidrat alımı ve dışarıdan aşırı insülin kullanımı buna örnektir. Ancak unutulmamalıdır ki, klinikte saptanan insülin direncinin temel belirleyicisi reseptör sonrası sinyal yolaklarında oluşan defektlerdir. Tam tersi durumda düşük insülin düzeyinde, reseptör bağlanması artar. Bu duruma en iyi örnekler ise uzamış açlık ve egzersizdir (20).

2.4.3. Adipokinler

Yağ dokusu salgıladığı adipokinler sayesinde beslenme, iştah, enerji dengesi, karbonhidrat ve lipid metabolizması, kan basıncının düzenlenmesi, inflamasyon gibi vücudun birçok fizyolojik işleminde rol oynamaktadırlar. Tüm bunlar aracılığıyla diğer dokuların insülin duyarlılığını etkileyebilirler (22). İnsülin etkilerini inhibe edebildikleri gibi artırabilme yetenekleri de mevcuttur. Obez kişilerde insülin direncinin oluşma sebebi mevcut adipokinlerle açıklanabilir. Obezlerde artan adipoz doku ile birlikte salgılanan adipokinler düşük dereceli sistemik kronik inflamasyona neden olmaktadır. İnsülin uyarısını lokal veya uzak dokularda engelleyen

moleküllere örnek olarak Tümör Nekrozis Faktör-alfa (TNF- α), İnterlökin-6 (IL-6), Leptin, Resistin örnek verilebilir. İnsülin etkisini artıran moleküle örnek olarak ise adiponektin gösterilebilir. Reseptör sonrası hücre içi sinyal yollarına olan etkileriyle uzak dokularda insülin uyarısını etkilerler. Normalde insülinin etkilerini gösterebilmesi için sitoplazmadaki IRS'lerin tirozin kalıntılarından fosforile edilmesi gerekmektedir. Ancak obezite zemininde gelişen glikolipotoksisite ve artan adipokinler, IRS'lerin serin/treonin aminoasitlerinden fosforlanmasına yol açar, buna bağlı olarak hücre içi sinyal iletimi bozularak, alt sinyal yollarında iletimin engellenmesine neden olur. İnsülin reseptörü ve sinyal yolağı proteinlerini defosforile eden protein tirozinaz fosfatazlar; reseptör-IRS ilişkisini bloke eden sitokin sinyal baskılayıcı proteinleri (SOCS) gibi inhibitörler de mevcut sinyal iletim yolağını engellemektedir. Forkhead/ Winghead Helix Transcriptor Factor 0 (FOXO) yolağı, glukoz ve lipid metabolizmasını etkileyen önemli bir yoldur. IRS-1 ve IRS-2 normalde Foxo1 ve Foxo 2 transkripsiyon faktörlerini inhibe ederek karaciğerdeki lipid ve glukoz metabolizmasını kontrol ederler. Ancak IRS yolağındaki bozulma Foxo 1 üzerindeki inhibisyonun ortadan kalkmasına yol açarak artan glukoneogenez ve lipogeneze sebep olur. Tüm bu sürecin sonunda hepatosteatoz, lipid oksidasyonu ve ketoasit oluşumları gözlenir (21).

Kas dokusunda IRS 1'in serin/treonin aminoasitlerinden fosforilasyonu PI3K'nin inaktif hale gelmesine yol açar ve buna bağlı olarak GLUT 4'lerin sitoplazmadan kas hücresi membranına çıkışını inhibe eder. Böylece glukoz kas hücresine giremez, dolayısıyla glukojen sentezi de azalmış olur. Kas hücreleri enerji kaynağı olarak serbest yağ asitlerini kullanırlar, yağ asitlerinin oksidasyonu glikolizi inhibe edebilir ve GLUT4'ün membrana olan geçişini engelleyerek insülin ile uyarılmış glukoz alımını azaltırlar. Buna Randle hipotezi adı verilir (23).

Adipoz doku yaklaşık %50 oranında adiposit ve %50 oranında kan hücresi, endotel ve makrofaj içeren stromal vasküler kısımdan oluşan endokrin bir organdır (24). Adipoz dokuda aktive olan başta makrofaj olmak üzere inflamatuvar hücreler TNF- α , IL-6, nitrik oksit gibi mediatörlerin salınmasına yol açarlar. Bu mediatörler adipositlerin insülin duyarlılığını azaltır, lokal inflamasyonun sürmesine sebep olarak serbest yağ asidi salınımını uyarır. Kas ve karaciğer gibi insülinin hedef dokularında

insülin direnci gelişmesine neden olduğu gibi, pankreas beta hücrelerinde de inflamasyona yol açarak beta hücre harabiyetine neden olur.

Adipoz dokuda proinflamatuvar M1 tip ve anti-inflamatuvar M2 tip olmak üzere iki tür makrofaj bulunur. M1 tip makrofajlar adipoz doku tarafından salınan sitokinler ile uyarılır ve dışarıdan adipoz dokuya gelirler (25). M2 tip makrofajlar ise adipoz dokuda yerleşik olarak bulunur. Bu makrofajlar IL (interlökin)-4 uyarımı sonrası aktive olur (25). Obezite sırasında oluşan inflamasyon nedeniyle, M2 tip makrofajlar IL-4 reseptör yapımını durdurur ve IL-4 sitokini ile uyarımı azalır. Bu durum M2 tip makrofajların M1 tip makrofajlara dönüşmesine neden olur. Yine TNF- α ve nitrik oksit salınımı nedeniyle M2 makrofajlar M1 makrofajlara dönüşebilmektedir (26). Tüm bunlara bağlı olarak adipoz dokudaki pro-inflamatuvar M1 makrofaj sayısı artar. M1 tip makrofajlar TNF- α , IL-6, IL-1, IL-1 β ve IL-8 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımına yol açarak mevcut inflamasyonun artmasına neden olur (27).

Yağ dokusundaki Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör (PPAR)- γ aktivitesi, insülin sinyal iletimine pozitif yönde destek sağlamaktadır. Adipoz lipid depolanmasını uyarıp, karaciğer ve pankreas gibi nonadipoz dokularda istenmeyen lipid birikiminin önüne geçer. İnsülin direncini uyaran adipokinlerin ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımını ve üretimini engeller. Yine makrofajlar pro inflamatuvar M1 durumu yerine, anti inflamatuvar M2 olarak dönüşürler, bu sayede inflamatuvar sitokinler yerine anti inflamatuvar sitokinler baskın hale gelir (27).

İnsülin direnci kavramı aynı insanda dokudan dokuya farklılık gösterebilmektedir. Dolayısıyla dolaşımdaki yüksek insülin seviyeleri ile ortaya çıkan insülin direnci hepatik steatoz, polikistik over sendromu, akantozis nigrikans, psödoakromegali, hiperandrojenizm gibi farklı klinik tablolara yol açabilir. Akantozis nigrikansa dolaşımdaki yüksek insülin seviyeleri epidermis ve melanositlerdeki İnsülin Büyüme Faktörü (IGF) reseptörleri aracılığı ile hiperpigmentasyon, hiperkeratoz ve papillomatöz yapılar oluşmasını uyarır. Akantozis nigrikans öncelikli olarak aksilla, ense, cildin fleksör yüzeyleri ve umblikusu etkileyen, koyu kadifemsi yamalar olarak izlenen deri kalınlaşmasıdır. Nadir de olsa mukozal yüzeyleri de tutabilir.

Akromegali genellikle artmış IGF-1 düzeyine bağlı olarak görülür ancak akromegalik fenotip her zaman artmış IGF-1 ve büyüme hormonu düzeyleriyle ilişkili olmayıp bu duruma psödoakromegali denilmektedir. Aşırı ve uzamış hiperinsülinizm durumunda insülinin metabolik etkileri bozulmasına rağmen mitojenik etkilerinin devam etmesine ve IGF-1 reseptörlerini uyarmasına bağlı olarak görülür. Tıpkı akromegalideki gibi deri, kemik, kıkırdak, bağ dokularda büyüme uyarılmıştır ancak bu hastalarda büyüme hormonu ve IGF-1 artışı gözlenmez (28).

2.4.4. Beta Hücre Defekti

İnsülin direnci olan çoğu bireyde diyabet olmaması yeterli pankreas beta hücre fonksiyonu ile açıklanmaktadır. DM patogenezinde insülin direnci başlatıcı faktör iken, beta hücre disfonksiyonu ilerleyici rol oynamaktadır. İnsülin direnci durumunda tek bir beta hücrenin insülin salınımını artırma fonksiyonu bulunduğu gibi, pankreasın da total beta hücre sayısında artışa gitme yeteneği mevcuttur. Dolayısıyla her ikisindeki bozulma insülin direnci olan bireyde diyabete gidişi hızlandırabilir. T2DM olan bireylerde glukoz toksisitesi, lipotoksiste, adipokinler, oksidatif stres, inkretin regülasyonunda bozulma, pankreas adacığının amiloid infiltrasyonu, adacık inflamasyonu, genetik nedenlerle beta hücre kitlesinde veya fonksiyonunda azalmaya neden olur (29). Beta hücre yetmezliği ilerledikçe glukoz ve serbest yağ asitleri düzeyleri yükselmeye başlar ve bu da daha fazla beta hücre defektine yol açar.

2.4.5. Tip 2 DM Gelişiminde Genetik Faktörler

Genetik, çevresel ve patofizyolojik faktörlerin T2DM'nin klinik başlangıcına etkileri karmaşıktır ve kişiden kişiye değişkenlik gösterir. T2DM güçlü bir genetik bağlantıya sahiptir, tek yumurta ikizlerinde bağlantı oranı %90 üzerindedir. T1DM için bu oran %25-50 arasındadır. T2DM'si olanların çoğunun ailesinde de diyabet vardır ancak kalıtım Mendelyan genetiğe uymaz. T2DM'nin yaygın formları doğada poligeniktir ve hastalık bu genler ve çoklu çevresel faktörler (bilinen ve bilinmeyen) ile epigenetik faktörler arasındaki etkileşimden dolayı ortaya çıkmaktadır. Dolayısıyla T2DM'nin ortak poligenik formlarında yer alan bireysel genlerin tanımlanması son derece zordur. Monogenik formlar göreceli olarak nadir olmakla birlikte erken teşhis edilirse uygun tedavinin seçilmesinde önemli olabilirler.

Monogenik formlarda yer alan bazı genler tanımlanmıştır. Bugüne kadar aday gen testi ve tüm genom ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) ile 19 loküs saptanmıştır ancak bu loküslerin tek başlarına T2DM'ye katkısı sınırlıdır (30,31).

2.4.5.1. Tip 2 DM'nin Poligenik Formlarının Genetiği

Tip 2 DM'nin yaygın poligenik formu karmaşık patofizyolojiye sahiptir, genetik ve çevresel faktörler büyük rol oynamaktadır. İnsülinin kas, yağ ve karaciğerdeki etkisindeki azalma ve pankreas beta hücresinden insülin salgılanmasındaki kusurlar hücrelerin glikoz alımının azalmasına ve hepatik glikoz üretiminin artmasına neden olur. T2DM gelişmesinden sorumlu birincil kusur veya kusurlar anlaşılamamıştır. T2DM ile bağlantılı 100'den fazla gen ile bu genlerin rolü ve sonuçta yatkın kişilerde diyabet gelişmesinden sorumlu olan genel çevre etkileşimlerinin doğası bilinmemekte olup hangisinin birincil problem olduğunu anlamak son derece zordur. İnsülin direnci, hipergliseminin başlamasından çok önce T2DM 'ye yatkın kişilerde mevcuttur ve bu bulgu, bazı yazarlarca insülin direncinin T2DM gelişiminden sorumlu birincil anormallik olduğunu belirtmek için yorumlanmıştır (20,30).

Eski çalışmalar özellikle hastalığın monogenik formlarında önemli diyabet genlerinin tanımlanmasına izin vermesine rağmen, daha yeni çalışmalar genom ilişkili çalışmaların (GWAS) uygulanmasına odaklanmıştır. Bu genom ilişkili çalışmalar, hangi tek nükleotid polimorfizminin (SNP) hastalık ile ilişkili olduğunu belirlemeye odaklanmıştır (31).

2.4.5.1.1. İnsülin Reseptörü Substrat 1 (IRS 1) Gen

T2DM için tanımlanan ilk polimorfizm IRS1'de Gly972Arg idi. Bu yaygın polimorfizm, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla vakalarda üç kat fazla mevcuttur (32). Daha sonraki çalışmalar, bu polimorfizmin insülinle uyarılmış fosfatidilinositol 3-kinaz sinyal yolağında bozulma ile sonuçlandığını gösterdi (33). Genomik bilginin genişlemesiyle bu polimorfizmin genel T2DM riskinde sadece küçük bir rol oynadığı açık hale geldi; ancak, bu gen polimorfizmi T2DM ile genetik ilişkinin ilk kanıtı olması itibarıyla önem arz etmektedir.

2.4.5.1.2. Transcription Factor 7-Like 2 (TCF7L2) Geni

Wingless-Notch (WNT) sinyal yolağında ve beta hücre döngüsünde bulunan bir transkripsiyon faktörü olan TCF7L2 diyabet riskini en fazla artıran mutasyon olması itibariyle önemlidir. Taşıyıcı olmayanlar ile karşılaştırıldığında, risk altındaki alellerin heterozigot ve homozigot taşıyıcılarında (popülasyonun sırasıyla % 38 ve % 7'si) T2DM gelişimi için artmış nispi risk 1.45 ve 2.41'dir (34). TCF7L2'deki spesifik polimorfizmlerin bozulmuş glukoz toleransından (IGT) T2DM'ye ilerleme riskini arttırdığı ve bu etkinin glikoza bağlı insülin sekresyonunun azalmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (35).

2.8. Diyabetin Tedavisi

2.8.1. Diyet

Dengeli ve besleyici bir diyet diyabetin tedavisinin temel basamağını oluşturur ve vazgeçilmez bir bileşendir. İdeal olarak, tüm hastalar diyetisyen-beslenme uzmanına erişebilmelidir (36). Diyetisyen kontrolü diyabet teşhisinde mutlaka bulunmalıdır. Son kılavuzlar tanıdan sonraki ilk 6 ayda 45 ila 90 dakika süren üç ila altı diyetisyen kontrolü önermektedir. Yaşam tarzı değişikliklerini güçlendirmek ve diyabetle ilgili sonuçları değerlendirmek ve izlemek için sonraki dönemde de yılda en az bir kez diyetisyen kontrolü önerilir. Tıbbi beslenme tedavisinin HbA1c'yi %0.3 ile %2 oranında azalttığı gösterilmiştir (37). Bununla birlikte, beslenme tedavisinin temel prensipleri hem klinisyenler hem de hastalar tarafından hala yeterince anlaşılamamıştır.

Beslenme stratejileri mutlaka hastanın klinik durumuna, ek komorbidite varlığına, kullanılan diyabet ilaçlarına, kişisel ve kültürel durumuna, sağlık okuryazarlığına, motivasyonuna ve ekonomik sınırlamalarına göre bireyselleştirme gerektirir. Hastaların tıbbi yönetimi ile ilgili yeme alışkanlıklarının da kişisel özellikleri vardır. Hastanın günde kaç öğün yediğini, hangi zamanlarda yediğini, yemekleri sık sık kaçırıp kaçırmadığını, beslenme şeklinin günden güne farklılık gösterip göstermediğini bilmek önem arz eder. Hastanın sadece yemek alışkanlıkları değil içecek alışkanlıkları da önemli olup hangi içecekleri içtiği sorgulanmalıdır. Hastanın sağlıklı beslenme konusundaki fikirleri, aile üyelerinin beslenme alışkanlıkları

da mutlaka değerlendirilmelidir. Tüm bunlar periyodik diyetisyen kontrollerinde masaya yatırılmalıdır (36,38).

Hastanın diyet alışkanlıkları öğrenildikten sonra sorunlu alışkanlıkları hastaya detaylıca anlatılmalıdır. Meyve suları gibi kalorili içeceklerin veya çok yüksek glisemik indeksli gıdaların alımı sağlıklı olarak algılanabilir, ancak glisemik kontrolü olumsuz etkileyebilir (39). Akşam yemeğinden sonra yatana kadar yeme veya hafta sonlarında sürekli aşırı yeme alışkanlığı çeşitli zorluklar yaratabilir. Porsiyon kontrol teknikleri, uygun yemek aralığı ve dikkatli beslenme hasta ve ailesi için tavsiye edilecek önemli noktalardır (40). Hasta ile birlikte planlanan beslenme alışkanlıkları ve hedeflerinin başarısını izlemek önemlidir.

Sonuç olarak iyi bir tıbbi beslenme tedavisinde kilo yönetimi, kalori alımı, kalori harcaması, yemeklerde günlük karbonhidrat tüketiminde tutarlılık, beslenme içeriği, yemeğin zamanlaması mutlaka gündeme gelmelidir.

Yaşam tarzı değişimi ile uzun vadede başlangıç ağırlığının % 5 ile % 7'sinde kilo kaybı meydana gelebilir, dolayısıyla diyabet gelişme riski azalabilir (41). Yaşam tarzı değişiminde, azaltılmış kalori alımı, uygun karbonhidrat alımı, düzenli fiziksel aktivite önemli rol oynar. Toplam kalori alımını azaltmak ve kilo kaybını sağlamak, hastanın diyetinde makrobesinler arasında belirli bir dağılıma odaklanmaktan daha önemli gibi görünmektedir.

Tip 2 diyabeti 6 yıldan daha kısa süredir bulunan bir popülasyonda, birinci basamakta hastanın diyetine ve yaşam tarzına dikkat etmesinin 1 yıllık bir süre boyunca hastanın ağırlığında ve HbA1c'sinde belirgin azalmaya neden olabileceği gösterilmiştir (42). Yine aynı çalışmada glisemik kontrolün ağırlıktaki azalma ile orantılı olduğunu gösterilmiştir. Vücut ağırlığının %5'inden azını kaybeden hastalarda ise önemsiz HbA1c azalmaları görülmüştür. Vücut ağırlığının %5 ila %10'unu kaybedenlerin %34'ünde HbA1c %6.5'in altına inmiştir. %15'ten fazlasını kaybedenlerin ise %86'sında HbA1c %6.5 altındaki seviyelere ulaşmıştır

Diyabetli hastalar için diyetin en uygun makrobesin bileşimi, kilo verme hedeflerine, diğer metabolik ihtiyaçlara (örn. Hipertansiyon, dislipidemi, nefropati) ve gıda tercihlerine göre bireyselleştirilmelidir. Örneğin nefropatisi olan hastada, diyetel protein alımı günlük 0.8 gr/kg/gün düzeyinde olmalıdır. Diyabetli hastaların tedavisinde makrobesin bileşimi değerlendiren çalışmaların sistematik bir

incelemesinde, farklı makrobesin oranları ile birkaç farklı diyet yaklaşımı glisemi ve/veya kardiyovasküler ölüme ait risk faktörlerini iyileştirmiştir (39). Genel olarak, glisemik kontrol için kritik besin karbonhidrattır. Yemeklerden sonraki tokluk glikoz seviyeleri, diyetin karbonhidrat içeriğinden güçlü bir şekilde etkilenir. Prandial insülin gerektiren T2DM'li hastalar için, karbonhidrat sayma tekniği, tutarlı karbonhidrat alımını kolaylaştırmak veya tüketilen karbonhidratlardaki değişikliklere yanıt olarak insülin dozlarının ayarlanmasına izin vermek için kullanılmaktadır.

Tip 2 DM'li hastalar için karbonhidrat sayımının amacı, ana yemek ve ara öğünlerde tutarlı bir karbonhidrat tüketimi modeli uygulayarak glisemik kontrolü sağlamaktır. Basit karbonhidrat sayımı konusunda bilgilendirilen hastalar, gıdalarda gram başına karbonhidrat cinsinden hesaplanan, gün boyunca orantılı olarak önceden belirlenmiş toplam karbonhidrat miktarını tüketir. Hedeflenen karbonhidrat miktarı genellikle beslenme hedeflerine ve olağan yeme alışkanlıklarına dayanır (43).

Daha komplike bir şekilde karbonhidrat sayımı hastanın gıda, insülin ve aktivitesinden gelen bilgilere göre ayarlanır. Esnek insülin dozu ile tedavi edilen hastalar, belirli bir miktarda karbonhidratın tolere edilmesi için kaç ünite hızlı etkili insüline ihtiyaç olduğunu saptayabilir. Açlık ve tokluk kan şekeri düzeyleri, insülin dozunun doğru olup olmadığını belirlemeye yardımcı olabilir. Örnek olarak, bir hastaya akşam yemeğiyle 80 gram karbonhidrat yemesi ve bunun öncesinde 8 ünite hızlı etkili insülin kullanması söylenmiş olabilir. Bu, her 10 gramda bir 1 birim kullandıkları ve bir öğünde daha az karbonhidrat yemeyi planladıkları takdirde insülin dozlarını orantılı olarak azaltabilecekleri anlamına gelir. Gelişmiş karbonhidrat sayımı sayesinde insülin dozları titre edilebilir (44).

Gıda alımının tutarlı zamanlaması, insülin sekretagogu sülfonilüreler, meglitinidler veya geleneksel insülin rejimleri ile tedavi edilen T2DM hastalarında beslenmenin önemli bir yönüdür (43). İnsülin rejimleri yemek zamanlamasında tutarlılık gerektirir. Yemek zamanı büyük ölçüde değişirse, kan şekeri profillerinde de dalgalanma gözlemlenebilir.

Her ne kadar T2DM'li olanlar için tipik beslenme planlarının karbonhidrat içeriği genellikle son on yılda azalmış olsa da makrobesinlerin optimal oranı belirsizdir. Diyabetli hastalarda tüm insanlar için karbonhidrat, protein ve yağdan alınan ideal kalori yüzdesi yoktur (45). Ketojenik diyetler de dahil olmak üzere

düşük karbonhidratlı diyetler popülerlik kazanmıştır ve postprandiyal glikoz ve HbA1c'de bir azalma ile ilişkilidir. Birçok durumda, postprandiyal glikoz düşük karbonhidrat alımı ile azalır, ancak açlık glikozu daha yüksek olabilir. Çok düşük karbonhidrat diyetlerine ise uzun süreli uymak zordur (46).

Akdeniz diyetinin düşük yağ, yüksek kalori, düşük karbonhidrat, yüksek karbonhidrat, normal diyet ile karşılaştırıldığında glisemik kontrolü iyileştirdiği gösterilmiştir (47). Düşük karbonhidratlı Akdeniz tarzı bir diyetin (%50 kompleks karbonhidratlar, $\geq 30\%$ mono- ve çoklu doymamış yağ) dört yıllık bir çalışmada, yeni tanı konmuş T2DM'li 215 aşırı kilolu hastada rastgele Akdeniz diyeti uygulanan hastaların düşük yağlı ($< 30\%$) diyet uygulanan hastalara göre kan şekerini düşürücü ilaçlara gereksinimi daha az bulunmuştur (48). Çalışmanın takibinde, Akdeniz diyeti uygulanan hastalarda bir yıl sonra kilo kaybı daha fazla izlenmiş olup ortalama mutlak fark 2 kg saptanmıştır. Bununla birlikte, 3. ve 4. yıllarda iki grup arasında kilo kaybı açısından bir fark izlenmemiştir. Çalışmanın dört yılı boyunca, yüksek yoğunluklu lipoproteindeki (HDL) artış ve trigliseridlerdeki azalma Akdeniz diyeti grubunda önemli ölçüde daha yüksek izlenmiştir (49). Yapılan çalışmalarda Akdeniz diyetinin, diyabetliler de dahil olmak üzere yüksek KVVH riski olan hastalarda majör kardiyovasküler olayların insidansını azalttığı gösterilmiştir (50).

2.8.1.1. Diyetin Besinsel İçeriği

2.8.1.1.1. Karbonhidrat

Düşük karbonhidrat diyetleri bazı kısa süreli çalışmalarda glisemik kontrol, lipid düşürme ve kilo kaybı üzerinde olumlu sonuçlar göstermiştir(51)

2.8.1.1.2. Yağ

Yağlar, epidemiyolojik çalışmalarda T2DM gelişme riski ile en yakından ilişkili besin olarak tespit edilmiştir. T2DM hastaları genellikle toplam yağ, doymuş yağ ve kolesterolden daha yüksek diyetler tüketir. Diyet yağlarının toplam kalori alımı ve kandaki lipid seviyeleri üzerinde belirgin etkisi vardır. Yağ alımı obeziteye katkıda bulunur ve kardiyovasküler risk için kritik bir besindir. Ancak tüm bunlara rağmen glisemi üzerinde doğrudan etkisi azdır. Diyabetik bireylerin özellikle de aşırı kilolu ise kalorisi kısıtlanmış ve hem doymuş yağ olarak hem çoklu doymamış yağ

olarak toplam kalorisinin %10'undan az olarak bulunduğu bir diyet tüketmesi önerilir. Ayrıca diyetle kolesterol alımı 300 mg/gün'ü geçmemelidir (52). Karbonhidrat tüketimi kısıtlanırken tekli doymamış yağ asitleri (fındık, avokado, zeytin, zeytinyağı ve kanola yağı) tüketilmesi trigliseridleri düşürüp HDL kolesterolü artırabilir. Trans yağ (hidrojene yağlar) aterosklerotik etkiler gösterirken, mono ve çoklu doymamış yağlar (özellikle omega-3 yağ asitleri) trigliserid ve VLDL (çok düşük yoğunluklu lipoprotein) kolesterolü düşürerek, trombosit agregasyonunu azaltarak koruyucu özelliğe sahiptir. Farklı doymuş yağ asitleri ve farklı doymuş yağ kaynakları, kardiyovasküler ve metabolik sağlık üzerinde farklı etkilere sahiptir. Doymuş yağın çoklu doymamış yağ ile değiştirilmesinin açlık glikozu, A1C ve insülin direncini azalttığına dair bazı kanıtlar vardır (53). Ceviz, badem, fındık ve zeytin yağı ile desteklenmiş Akdeniz tipi beslenme şeklinin glikemik kontrolü iyileştirdiği gösterilmiştir. Ancak çoğu hasta yeterli miktarda tekli doymamış yağ asidi bulamaz ve bu durum genellikle yüksek kalorili yiyecekleri fazla tüketmesine neden olur. Yüksek yağlı diyetler yüksek karbonhidrat diyetlerinden kalori olarak daha fazladır, ancak yüksek karbonhidratlı diyetlerin de postprandiyal glukoz ve trigliseridi yükseltebileceği unutulmamalıdır.

2.8.1.1.3. Protein

Protein alım hedefleri kişiselleştirilmeli, ancak ek komorbiditesi olmayan diyabetik bireylerde 0.8 g/kg/günden daha az olmamalıdır. Hastalar, kırmızı et yerine yağsız et, balık, yumurta, fasulye, bezelye, fındık ve soya ile protein ihtiyacını karşılamalıdır. Normal günlük protein alımı, toplam kalori alımının yaklaşık % 10-20'si kadar olmalıdır. Daha yüksek seviyelerde diyet proteini alımı (proteinden alınan kaloriler toplam kalori nin > % 20'si veya > 1.3 g / kg / gün) artmış albüminüri, daha hızlı böbrek fonksiyon kaybı ve kardiyovasküler hastalık (CVD) mortalitesi ile ilişkilendirilmiştir (54).

2.8.1.1.4. Lifli besinler

İnsan bağırsağında sindirilemeyen selüloz, reçine ve pektin gibi kısımları bitkisel lifleri oluşturur. Selüloz gaita kitlesini artırır ve barsak transit zamanını kısaltır. Baklagiller, yulaf ve elma kabuğunda reçine ve pektin gibi çözünen lifler

glukoz emilimini geciktirir, dolayısıyla tokluk şeker yüksekliğinin önüne geçer. Düşük lifli diyetlere kıyasla 1000 kcal başına en az 15 g lif tüketenler için HbA1c ve lipid profillerinde bazı faydalar olabilir (55).

2.8.1.1.5. Mineraller ve Besin Takviyeleri

Bazı mineraller ve besin takviyeleri, T2DM'li hastalarda glisemik kontrolü iyileştirmektedir. Örnek olarak, bazı randomize çalışmalarda, krom eksikliği olanlarda krom takviyesinin diyabetli hastalar arasında glisemik tabloda düzelmeye yol açtığı gösterilmiştir (56). Ancak diyabet tedavisinde vitaminlerin, eser minerallerin ve besin takviyelerinin rolleri tam olarak anlaşılamamıştır.

2.8.1.1.6. Tatlandırıcılar

Aspartam, asesülfam potasyum, sakarin, stevia veya sukraloz gibi besleyici olmayan tatlandırıcıların, lipid parametrelerini, insülin sekresyonunu, kan basıncını etkilediği görülmemektedir. ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından önerilen günlük alım miktarlarında tüketilirse T2DM'de kullanım için güvenli kabul edilir. Şeker alkolleri olarak adlandırılan poliol, polialkol, sorbitol, ksilitol, mannitol, laktitol bazı meyvelerde doğal olarak bulunduğu gibi tatlandırıcı ve kabartıcı olarak da kullanılabilirler. Gıdaların karbonhidrat içeriği hesaplanırken, şeker alkol içeriğinin yarısı, yiyeceğin toplam karbonhidrat içeriğinde sayılabilir. Şeker alkolleri yüksek miktarda tüketilirse kan şekerini yükseltip osmotik diyareye sebep olur (19,57). Fruktoz ise doğal bir tatlandırıcı olup yüksek miktarda kullanılırsa serum lipid seviyelerinde artışa neden olduğu için diyabetik diyetle avantaj sağlamaz.

2.8.1.2. Glisemik İndeks

Glisemik indeks 50 gr karbonhidrat içeren bir besinin, 2 saat sonrasında kan şekerini ne kadar yükselttiğinin, saf glikoza veya beyaz ekmeğe göre yüzdesi üzerinden oluşturulmuş bir skaladır. Glisemik indeks (Gİ) 1-100 arasında bir puanlama almaktadır. Düşük glisemik indeksli gıda, kişinin kan şekeri seviyesini yavaş yükselttiği anlamına gelmektedir. Bu endeksin yemek planlaması için kullanımı biraz zor olmuştur ve glisemik indeksi düşürmenin yararını değerlendiren çalışmalar karışık sonuçlar vermiştir (57,58).

Düşük glisemik indeksli gıdalara yoğurt, süt, kepekli ekmek, sebzeler, baklagiller, taze elma ve portakal örnek olarak verilebilir. Orta glisemik indeksli gıdalara muz, taze patates, patlamış mısır, bulgur, buğday ekmeği örnek olarak verilebilir. Yüksek glisemik indeksli gıdalara ise karpuz, kavun, patates püresi, havuç, pilav, şekerli mısır ve patates kızartması örnek olarak verilebilir. Düşük glisemik indeksli gıdaların yenmesi, post prandial daha düşük kan glukozuna neden olur. Pratik bir önlem olarak, bir hastanın diyetindeki yüksek glisemik indeksli gıdaların belirlenmesi yüksek postprandiyal kan glikoz modellerinin azaltılmasına yardımcı olabilir. Bununla birlikte, son sistematik incelemelerde, diyabetli veya diyabet riski altında olan bireylerde düşük glisemik indeksli diyetlerin, diğer diyetlere kıyasla HbA1c üzerinde anlamlı etkisi saptanamamıştır (19,58).

2.8.2. Egzersiz

Egzersiz T2DM'de bir tedavi yöntemi olarak destekleyen önemli kanıtlar mevcuttur. Egzersiz glisemik kontrol, insülin duyarlılığı, kardiyovasküler sağlık ve yaşam kalitesi ile ilişkilidir (59). Aerobik egzersiz ve direnç egzersizlerinin her ikisi de glikoz kontrolü üzerinde olumlu etkiye sahiptir. Bireysel egzersiz programları HbA1c düzeylerinde ortalama %0.4-0.9 azalma sağlamaktadır (60). Dolayısıyla diyabetik hastalarda egzersiz, farmakolojik tedaviler kadar önemli bir modalitedir. Birçok durumda HbA1c'deki faydalara kilo kaybı eşlik etmez. Diyabetik bireylerin haftada en az 3 gün 150 dakika orta yoğunlukta fiziksel aktivite (maksimum kalp atış hızının %50-70'i) veya haftada en az 3 gün 75 dakika kuvvetli egzersiz (maksimum kalp atış hızının >%70'i) uygulaması önerilir. Üst üste 2 gün egzersiz yapılması önerilmemektedir, ancak yapılan çalışmalar göstermiştir ki çoğu diyabetik hasta yetersiz fiziksel aktivite göstermektedir. 1438 hastayla yapılan bir çalışmada diyabetik yetişkinlerin %31'i herhangi bir fiziksel aktivite yapmamakta, %38'i ise önerilen aktivite düzeylerinden daha az fiziksel aktivite yapmaktaydı (61). Direnç, aerobik, kombine egzersiz ve kontrol gruplarının yer aldığı rastgele seçilen T2DM'li 251 yetişkini inceleyen bir çalışmada, üç egzersiz grubunun tümü, kontrollere kıyasla HbA1c'deki düzelmelerle ilişkilendirildi, bununla beraber en fazla HbA1c düşüşü kontrol grubuna göre %1 azalma ile kombine egzersiz programında saptandı (60).

2.8.3. Medikal Tedavi

Diyabet hastalarında oral olarak kullanılan başlıca ilaç grupları; biguanidler (metformin), tiazolidindionlar, sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri, insülinomimetikler (inkretin-bazlı ilaçlar), alfa glukozidaz inhibitörleri ve insülin salgılatıcılar (sulfonilüre ve meglitinidler)dır.

2.8.3.1. Biguanidler (Metformin)

Fenformin'in laktik asidoz nedeniyle 1970'li yıllarda gelişmiş ülkelerde toplatılmasının ardından, biguanidler grubunda kullanılan tek ajan metformindir. T2DM'de hiperglisemi için, kontrendikasyon yoksa, metformin, ilk tercih edilen ilaç olarak kabul edilir. Diyabet teşhisi sırasında yaşam tarzı müdahalesiyle eşzamanlı olarak metformin tedavisi (kontrendikasyonların yokluğunda) başlatılabilir. Metformin tek başına diğer oral antidiyabetikler birlikte veya insülinle birlikte T2DM tedavisinde kullanılabilir. Metforminin kesin etki mekanizması hala tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte diyabetin tedavisinde birden fazla mekanizmayla etki ettiği gösterilmiştir.

Metforminin en büyük etkisi glukoneogenezi inhibe ederek hepatik glikoz üretimini azaltmaktır (62). Ayrıca metformin, periferel dokularda (kas ve karaciğer gibi), özellikle yemeklerden sonra insülin aracılı glikoz kullanımını artırır. Serum serbest yağ asidi konsantrasyonlarını düşürerek glukoneogeneze için substrat varlığını azaltır, bu sayede antilipolitik etkiye sahiptir (63) . Glisemik kontroldeki iyileşmeye bağlı olarak serum insülin konsantrasyonlarını da hafifçe azaltmaktadır.

Metformin, gliserolün glukoneogeneze yoluna katkıda bulunmasını sağlayan bir enzim olan gliserofosfat dehidrogenazın (mGPD) spesifik bir mitokondriyal izoformunu inhibe ederek glukoneogenezi baskılar (64). Ek olarak, mGPD'nin inhibisyonu sitoplazmik NADH birikmesine ve laktatın piruvata dönüşümünde bir azalmaya yol açar, bu da hepatik glukoneogeneze laktat molekülünün katılımını sınırlar. Fazla gliserol ve laktat plazmaya salınır.

Metformin serum lipid düzeylerini düşürdüğü bir mekanizma gibi görünen adenosin monofosfat ile aktive edilen protein kinaz (AMPK) enzimini aktive eder (65). AMPK'nın asetil-CoA karboksilazları (Acc1 ve Acc2) fosforilasyonu bu enzimleri inhibe eder ve lipogeneze baskılanır, dolayısıyla karaciğer ve kasta hücresel

yağ asidi sentezi azalmış olur (66). Metformin, AMPK'yi düzenlemek için Peutz-Jeghers proteini “liver kinaz B1 (LKB1)” aracılığıyla çalışır (67). LKB1 bir tümör baskılayıcıdır ve AMPK'nin LKB1 yoluyla aktivasyonu, hücre büyümesinin inhibe edilmesinde rol oynayabilir (68).

Bağırsak mukozası ile doğrudan temas yoluyla, beyne veya diğer dokulara nöral veya hormonal sinyal aktarımında rol oynar, GLP-1 salgılanmasını artırarak ve barsaktan glukoz absorpsiyonunu azaltarak iştahı baskılar ve böylece kilo kaybına yardımcı olur. Mikrobiyatayı olumlu yönde etkilediği düşünülmektedir.

Metforminin klinik sonuçlarına değinecek olursak, glisemik etkinliği, kilo üzerine nötr veya hafif kilo kaybettirici etkisi, genel tolere edilebilirliği, hipoglisemi yapmaması ve uygun maliyeti nedeniyle T2DM’li çoğu hasta için başlangıç farmakolojik tedavi olarak kabul edilmektedir. Metforminin metabolik etkilerini değerlendirmek için yapılan çok merkezli bir çalışmada obez T2DM’liler rastgele olarak metformin ve plasebo koluna ayrılmış ve 29 hafta boyunca izlenmişlerdir. Sonrasında görülmüştür ki açlık plazma glukozu plasebo grupta ortalama 244 mg/dL, metformin grubunda 189 mg/dL saptanmıştır. HbA1c ise plasebo grupta ortalama %8.6 saptanırken, metformin grubunda %7.1 olarak izlenmiştir. Dolayısıyla metformin HbA1c ve açlık plazma glukozunu düşürdüğü gösterilmiştir. Aynı zamanda plazma total kolesterolü, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol ve trigliserid düşüşü sağladığı gösterilmiştir (69).

Metforminin diyabetle ilişkili istenmeyen kardiyovasküler olayları azalttığı kanıtlanmıştır ve yine diabetes mellitusa bağlı ölümleri azalttığı gösterilmiştir. Endotelyum insülin duyarlıdır ve metformin insülin düzeyini artırmadan insülin duyarlılığını artırarak endotelial fonksiyonları iyileştirmektedir. Hipertansiyon çalışmalarında ise kan basıncına doğrudan belirgin etkisi gösterilememiştir. T2DM aterotromboz gelişmesinde önemli bir risk faktörüdür. Koroner arter hastalığı, inme ve periferik arter hastalığı gelişme riski, glisemik kontrol düzeyi ve diyabet süresine bağlı olarak artıp azalabilir (70).

Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışmasında (UKPDS) metformin kullanan grupta diyet grubuna göre 10 yıl sonunda mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar %32 oranında daha az bulunmuştur. Tüm nedenlere bağlı ölümlerde %36 ve miyokard infarktüsünde %39 azalma görülmüştür (71). HOME çalışmasında

metforminin kardiyovasküler olayları %40 azalttığı gösterilmiştir (72). SPREAD-DIMCAD çalışmasında metformin ile glipizid, koroner arter hastalığı bulunan diyabetik hastalarda karşılaştırılmış ve metforminin kardiyovasküler olayları azalttığı gösterilmiştir (73).

Metforminin anti tümöral etkisi ilk olarak 2001 yılında fareler üzerinde gösterilmiştir. Yüksek yağ ile beslenmiş farelere pankreatik karsinogen ajan 42 hafta süreyle verilmiş, fareler ise metformin alan ve almayan kollara ayrılmıştır. Bu sürenin sonunda metformin alan grupta malignite gelişmezken, metformin almayan grupta %50 daha fazla malign lezyon izlenmiştir (74). Daha sonrasında İskoçya’da yapılan geniş çaplı vaka kontrol çalışmasında T2DM’si olan hastalarda ilk kez metforminin kanser riskini azalttığı belirtilmiştir (75). Son yıllarda yapılan bir meta analizde, DM hastalarında metforminin kanser insidansını %31, kansere bağlı mortaliteyi %34 oranında azalttığı, kanser çeşidine bakıldığında ise özellikle meme, kolorektal, over, endometriyum, prostat ve pankreas kanserlerinde azalmış mortalite ile ilişkisi saptanmıştır (76). Bir başka meta analizde ise metformin kullanımı karaciğer kanseri riskinde %62 azalma ile ilişkili bulunmuştur (77). Yine yapılan bir meta analizde diyabetik bireylerde metforminin hem akciğer kanseri riskini azalttığı hem de akciğer kanseri gelişen hastalarda sağ kalımı artırdığı saptanmıştır (78). Ancak literatürde ortak görüşe dayanan bir fikir birliği yoktur, dolayısıyla metformin ve kanser gelişimi hususunda yapılacak daha ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Metforminin insülinde bağımsız anti kanser etki ve insülin bağımlı etki ile bunu sağladığı düşünülmektedir. İnsülinde bağımsız etkisinde AMPK’nin bir tümör baskılayıcı olan LKB1’i aktive etmesi ve hücre büyümesini inhibe etmesi rol oynuyor olabilir. Metformin, insülin ve IGF-1 düzeylerini düşürerek, bu hormonların mitojenik etkilerini azaltır ve böylece anti kanserojen etkinlik gösterebilir (79).

Metformin Yan Etkileri: Metforminin en sık görülen yan etkisi gastrointestinal semptomlardır. Abdominal rahatsızlık hissi, gaz, şişkinlik, iştahsızlık, mide bulantısı, ishal gibi yan etkiler oluşabilir. Bunlar genellikle tedavi başlangıcında oluşur ve genellikle geçicidir. Bu yan etkilerin diğer bir özelliği de doz bağımlı olmasıdır. Hastaların az bir kısmında ishal şikayeti geçmez ve ilaç bırakılmak zorunda kalınabilir, ancak bunun öncesinde metforminin yavaş salınımlı tablet formları daha az gastrointestinal yan etkilere sahip olduğu için denenebilir.

Metformin kullanan hastalarda B12 vitamin eksikliği görülebilir. 5 yıldan uzun süre metformin kullanan hastaların %5-10'unda B12 eksikliği gelişebilir (80). Özellikle makrositer anemi gelişmiş, periferik nöropati belirti ve bulguları mevcut olan veya uzun süredir metformin kullanan hastalarda B12 tetkiki gecikmeden yapılmalıdır. Literatürdeki bir çalışmada, metformin kullanan diyabetik hastalardaki B12 eksikliğin temel sebebi olarak vitamin B12'nin ileumdaki zayıf emilimi öne sürülmüş ve günde 1200 mg oral kalsiyum karbonat uygulanarak düzelme izlenmiştir (81). Metformin kullanan diyabetik bireylerde ek risk faktörü yoksa yılda bir, eğer hastada absorpsiyon problemine yol açabilecek bariatrik cerrahi gibi geçirilmiş cerrahi öyküsü veya vegan diyeti gibi B12 eksikliğine yol açabilecek alım eksikliği varsa her kontrolde B12 tetkik edilmesi uygun olacaktır.

Metformin kullanımının en nadir olan ve en korkulan yan etkisi ise laktik asidozdur. Yapılan çalışmalar metformin kullanan hastalarda laktat düzeyinin bazı intrasellüler mekanizmalar sonucu normal sınırlar içinde artmış olduğunu göstermiştir ancak yine de bu artışa rağmen laktat düzeyi normal aralıkta kalmıştır (82). Bu nedenle metformin kullanan hastalarda rutin laktat izlemine gerek yoktur. Akut veya ilerleyici böbrek yetmezliği, akut veya ilerleyici kalp yetmezliği, ciddi dehidratasyon, septik şok, karaciğer yetmezliği ve alkol bağımlısı olan hastalarda ise laktik asidoz sıklığı artmaktadır. Yapılan bir çalışmada, kronik böbrek yetmezliği olan metformin kullanan hastalarda laktik asidoz gelişme sıklığı sadece GFR 30 ml/dk altına düşerse saptanmıştır. GFR 30 ml/dk üzerinde yer aldığı ise metforminin laktik asidoz gelişme riskini artırmadığı bildirilmiştir (83).

Kontrendikasyonları: İleri derecede renal fonksiyon bozukluğu (GFR <30 ml/dk), karaciğer yetersizliği, akut veya dekompanse kalp yetmezliği, akut miyokard infarktüsü, laktik asidoz öyküsü, kronik alkolizm, ağır hipoksi, dehidratasyon, ketonemi ve ketonüri durumlarında, major cerrahi girişimde, gebelik ve emzirme döneminde metformin kullanılmamalıdır. GFR 45 ml/dk altına indiğinde ise metformin dozunda azaltma yapılarak mümkünse yarı doza geçilmeli ve günlük 1000 mg üzerine çıkılmamalıdır. Kontrastlı çekim öncesi metformin kesilmesini öneren yazarlar bulunsun da bu konuda fikir birliği yoktur. Radyokontrast madde alımından 1 gün önce metformini kesip, bir veya iki gün sonra eğer böbrek fonksiyonlarında bozulma olmazsa tekrar başlanmasını önerenler de bulunmaktadır. Amerikan

Radyoloji Cemiyeti, akut böbrek hasarı kanıtı olmayan ve GFR ≥ 30 mL / dk / 1.73 m² olan hastalarda intravenöz iyotlu kontrast maddenin uygulanmasından önce veya sonra metforminin kesilmesine gerek olmadığını bildirmektedir (84).

Doz Ayarı: Metforminin maksimal dozu günde 3 sefer alınan 850 mg'lık tabletlerdir. Yavaş salımlı tabletlerden ise önerilen maksimal doz günde 2000 mg'dır. Metforminin maksimum kan şekerini düşürücü etkisinin %85'ine günde 1500 mg kullanarak ulaşılabilir. Yine çalışmalar göstermiştir ki günde 2000 mg üzerine çıkılması çok az fayda sağlar (57). İlacın önerilen maksimal dozu popülasyondan popülasyona da farklılık gösterebilmekte olup, Japon toplumu gibi ilacın dağılım hacmi daha düşük olan popülasyonlarda 2250 mg önerilmektedir (85). Metformine, tercihen düşük dozla başlayıp bölünmüş dozlar halinde titre edilmesi önemlidir. Hastada eğer kronik böbrek yetmezliği varsa GFR değerine göre doz ayarlaması yapmak önem arz etmektedir.

2.8.3.2. Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör Agonistleri

Tiazolidindionlar, nükleer transkripsiyon faktörü PPAR- γ (peroxisome proliferator-activated receptor-gama)'yı aktive edip insüline yanıt veren genlerin transkripsiyonunu artırarak etki gösteren insülin duyarlılaştırıcı oral anti diyabetik ilaçlardır. Ayrıca kas, karaciğer ve yağ dokusu gibi insülin etkisi alındaki doku ve organlarda insülin etkisini artırarak insülin direncini azaltırlar. Karaciğer üzerinde ise insülin duyarlılaştırıcı etkiyle beraber glukoneogeneizde azalma, glikojenolizde azalış, lipogeneizde artış etkileri mevcuttur. Böylece karaciğerden glukoz çıkışı azalır ve serbest yağ asidi seviyeleri düşer. Kas dokusunda artmış insülin duyarlılığı ile birlikte glukoz alımında, yağ asidi alımında ve lipogeneizde artışa yol açar. Glitazonlar insülin direncinde önemli rol oynayan visseral yağ dokusu miktarını azaltmaktadır, ancak adipogenezi bir miktar artırdığından insülin direnci yaratmayan subkutan yağ dokusu artışına sebep olur. Özetle yağ hücresindeki PPAR- γ 'nın aktive edilmesi daha az yağ asidi, leptin ve TNF-alfa üreten, daha fazla insüline duyarlı küçük yağ hücresinin üretimiyle sonuçlanır (27). İnsülin direncinin azalmasına bağlı olarak serumda insülin düzeyleri de azalır.

Bu ilaç grubunda günümüzde dünyada rosiglitazon ve pioglitazon klinik kullanım için mevcuttur, ülkemizde ise sadece pioglitazon klinik kullanımda

bulunmaktadır. Her ikisi de monoterapi olarak kullanılabileceği gibi, metformin, sülfonilüreler ve insülin ile kombine olarak da kullanılabilirler. Rosiglitazonun günlük kullanım dozu 4- 8 mg, pioglitazonun günlük kullanım dozu 15-45 mg'dır. Tıpkı metformin gibi, bu grup ilaçların kullanımı esnasında da hipoglisemi beklenmez.

Pioglitazon ve rosiglitazon, glisemik kontrolün iyileştirilmesinde eşit derecede etkilidir ve insülin direnci ve inflamasyonun geriletilmesinde eşdeğer iyileşmeler sağlarlar. Pioglitazon ve rosiglitazon lipid etkilerine göre farklılık gösterir. Dislipidemik hastalar arasında yapılan bir çalışmada, trigliseridleri pioglitazon yaklaşık %20 azaltırken, rosiglitazon %5 arttırmıştır. Pioglitazon, HDL partikül sayısı ve büyüklüğünde rosiglitazona göre daha önemli bir artışa yol açmakta, LDL partikül büyüklüğü ve sayısında ise daha önemli bir iyileşme sağlamaktadır. Pioglitazonun küçük ve yoğun LDL partiküllerini daha büyük ve daha az yoğun LDL partikülleri haline getirici etkisi rosiglitazonda görülmez (86). Küçük ve yoğun partiküllü LDL'nin azalarak büyük LDL partiküllerine dönüşmesi aterositenin azalması açısından önemlidir.

Pioglitazon karaciğer yağlanması üzerine hem enzim hem de histolojik açıdan olumlu etkilere sahip olduğundan nonalkolik karaciğer yağlanması tedavisinde kılavuzlarda yer almıştır. Bril ve ark'larının yaptıklarını çalışmada pioglitazonun sadece diyabetik kişilerde değil aynı zamanda diyabeti olmayan kişilerde de nonalkolik steatohepatit tedavisinde etkinlik gösterdiği izlenmiştir. Pioglitazonun T2DM'lilerde karaciğer fibrozisinde kısmi azalma yaptığı da ortaya konmuştur (87)

Tip 2 DM'li hastalarda yapılan retrospektif bir çalışmada tedaviye başladıktan sonra ilaç tedavilerine ait kalp yetersizliği relatif riskleri karşılaştırılmıştır. Kalp yetersizliği insidansı, metformin ile %7, pioglitazon ile %8 ve rosiglitazon ile %19 saptanmış olup rosiglitazon başlanan hastalarda kalp yetersizliği insidansı pioglitazona göre %53 daha fazla olarak tespit edilmiştir (88). Yine rosiglitazonla yapılan pek çok meta analizde, bu ilacın anjina pectoris ve miyokard enfarktüsü riskini artırdığını ortaya koymuştur (89). Bu nedenle Avrupa İlaç Kurumu rosiglitazonun Avrupa'da kullanımını durdurmuştur.

Yan Etkiler: Karaciğer toksisitesi, pioglitazon ve rosiglitazonda uzun süreli klinik deneyler sonucu hepatotoksiste bildirilmemiş olmakla birlikte, bu grupta daha

önce yer alan troglitazon karaciğer yetmezliği olguları nedeniyle piyasadan kaldırılmıştır. Dolayısıyla FDA aktif karaciğer hastalığına ilişkin kanıt varlığında veya ALT normalin üst sınırından 2,5 kat fazla ise hastaların ilaç tedavilerine başlamamalarını önermektedir. Tedavi başlangıcında ve takiplerde ise karaciğer fonksiyon testleri ile hastalar değerlendirilmelidir.

Ödem: Glitazon tedavisi alan hastaların yaklaşık %5’inde sıvı retansiyonu ve artmış endotel geçirgenliği nedeniyle ayak bileği ödemi gelişmektedir (90). Bu etkisi ile kalp yetmezliği gelişmesini presipite edebileceği gibi kalp yetmezliği hastalarında klinik durumu kötüleştirebileceği düşünülmektedir. İlacın sıvı retansiyonu yapıcı etkisi araştırıldığında glitazonların PPAR-gama aktivasyonu yoluyla özellikle toplayıcı tübüllerdeki epitelyal sodyum kanallarını aktive ettiği ve buna bağlı olarak sodyum reabsorpsiyonu artırdığı ortaya konmuştur (91). İnsülin ile glitazonlar kombine edildiğinde ise ödem yapıcı etkisi artmaktadır.

Kilo Alımı: Tüm tiazolidindionlar kilo almaya neden olur. Bu etki doza ve zamana bağlıdır. 30 ay boyunca sürekli pioglitazon alan bir hasta grubunda, ortalama kilo artışı 30 aya kadar istikrarlı bir şekilde arttığı izlenmiştir (yaklaşık 5.3 kg) (92). Kilo alımı subkutan yağ dokusu artışı, sıvı retansiyonu ve PPAR-gamanın merkezi sinir sistemindeki olası iştah artırıcı etkisine (93) bağlı olabilir.

Makula ödemi: Sıvı artışı ve endotelial geçirgenlik artışına bağlı olarak makula ödemi gelişen vakalar bildirilmiştir ancak görülme sıklığı bilinmemektedir. Diyabetik makula ödemi (DME) olan 172.006 bireyi içeren prospektif bir kohort çalışmasında, tiazolidindionların (bu gruptaki hastaların pioglitazon kullanımı % 98) kullanımı, DME gelişme riskini 2.6 kat artırdığını göstermektedir (94). Yine yapılan bir başka çalışmada başlangıçta diyabetik makuler ödemi olmayan 103.368 hastanın retrospektif analizi yapılmıştır. 1 yıllık ve 10 yıllık takiplerde hastalarda diyabetik makuler ödem riskinin arttığı izlenmiştir. Yine aynı çalışmada tiazolidindionla birlikte insülin kullanımının riski daha da artırdığı, asetil salisilik asit ve ACE inhibitörleri kullananlarda ise riskin azalmış olduğu tespit edilmiştir (95).

Anemi: Özellikle rosiglitazon kullanan bireylerde plazma hacmindeki hafif artışa bağlı Hb düzeyinde 1 gr/dL’yi geçmeyen düşüşle karakterize bir anemi tablosu görülebilmektedir (96).

Kırık: Deney hayvanlarında rosiglitazonun kemik iliğinde PPAR-gama aktivasyonu ile kemik iliğinde adipogenezi artırarak osteoblastogenezi azalttığı gösterilmiştir (97). Yine gözlemsel çalışmalarda özellikle kadınlarda glitazon kullanımına bağlı olarak kemik mineral dansitesinde azalma ve kırık riskinde artışla ilgili kanıtlar mevcuttur. Erkeklerde gözlemsel çalışmaların sonuçları çelişkilidir ve kırık riskinde benzer bir artış olup olmadığını belirlemek için ek çalışmaların gerekli olduğunu düşündürmektedir. Makrovasküler Olaylarda Prospektif Pioglitazon Klinik Çalışması (PROaktif) sırasında advers olayların retrospektif olarak gözden geçirildiğinde, pioglitazon alan kadınlarda (% 5.1'e karşı plasebo grubunda %2.5) daha yüksek kırık oranı saptanmıştır (98).

Mesane Kanseri: Rosiglitazonu mesane kanserine bağlayan herhangi bir veri olmamasına rağmen, pioglitazon ile mesane kanseri ile ilgili artmış risk konusunda bazı şüpheler mevcuttur. Dolayısıyla önlem olarak, aktif mesane kanseri olan hastalarda pioglitazon kullanılması önerilmemektedir (98). Mesane kanseri öyküsü olan veya hematürisi olan hastalarda, pioglitazon kullanımı açısından fayda-zarar dengesi göz önünde bulundurulmalıdır.

Tiazolidindionların Kontrendikasyonları: Alanin amino transferaz (ALT) yüksekliği (ALT>2.5 x normal üst sınır), kalp yetmezliği veya volüm yükü, gebelik, T1DM, aktif mesane kanseri, kırık öyküsü olan veya düşük kemik kitlesine sahip post menopozal kadınlar, makula ödemi bulunan hastalarda ilacın kullanımı kontrendikedir.

2.8.3.3. Sodyum- Glukoz Kotransporter-2 İnhibitörleri

Glukoz renal glomerülden serbestçe filtre olur ve proksimal tübüllerde yer alan sodyum- glukoz kotransporterların (SGLT) etkisi ile geri emilir. Glukoz geri emiliminin ise yaklaşık %90'ı SGLT-2 ile gerçekleşir. T2DM'nin temel mekanizmalarından birisi böbreklerden glukoz geri emilimin artmasıdır. Proksimal tübülün S1 ve S2 segmentinde SGLT-2 etkisi ile glukoz geri emilimi gerçekleşir. SGLT-2 inhibitörleri S1 segmentine etki ederek glukozüri ve sodyum kaybına bağlı diürece neden olur. Glukozüriye bağlı olarak kan şekeri regülasyonuna katkı sağlar. Bu grup ilaçlar tek başlarına hipoglisemiye neden olmazlar. Anti diyabetik etkinlikleri yanında, ılımlı olarak kalori açığı oluşturarak zayıflamaya ve kan

basıncını düşürmeye yardımcıdır. Bu grupta canagliflozin, empagliflozin, dapagliflozin ve ertugliflozin yer almaktadır (99).

SGLT-2 inhibitörleri başlamadan önce hastalarda mutlaka volüm durumu kontrol edilmelidir. Hastada belirgin bir volüm kaybı söz konusu ise ilaca başlamadan önce mutlaka volüm replasmanı yapılmalıdır. Diyare, preoperatif ile postoperatif dönem gibi volüm kaybıyla gidebilecek durumlar varlığında ilaca ara verilmelidir.

Diyabetik hastalar aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, kalp yetmezliği ve böbrek hastalığı için yüksek riske sahiptir. SGLT-2 inhibitörleri yapılan çalışmalarda bu klinik durumlar üzerine olumlu etkinlikler göstermiştir.

Glisemik etkinlik: SGLT-2 inhibitörleri ile plasebo grubu karşılaştıran bir meta analizde SGLT-2 inhibitörlerinin HbA1c üzerinde %0.5-0.7 düşüş sağladığı gösterilmiştir (100).

Kardiyovasküler güvenlik: Bu konuda geniş hasta gruplarıyla yapılmış çalışmalar mevcuttur. Bu grup ilaçlar, başta T2DM ve tanı almış kardiyovasküler hastalığı olanlarda olmak üzere, kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış riskinde azalmayı da içeren olumlu kardiyovasküler etkiler göstermiştir. Ayrıca bu grup ilaçların böbrek hastalığının progresyonunu engellediği ortaya konmuştur. Diyabet tedavisine ilişkin güncel kılavuzlar aterosklerotik kardiyovasküler hastalık eşlik eden diyabetiklerde SGLT2 inhibitörlerinin öncelikli kullanımını önermektedir.

CANVAS çalışmasında yüksek kardiyovasküler riske sahip T2DM hastaları canagliflozin ve plasebo gruplarına ayrılarak takip edilmiştir. Bu çalışmada primer sonlanım noktası kardiyovasküler ölüm, nonfatal MI ve nonfatal inme sıklığının tespiti olup bu üç sonlanım noktasında canagliflozin grubunda %14 azalma tespit edilmiştir. Ancak bu oran istatistiksel olarak incelendiğinde “noninferiorite” açısından istatistiksel anlamlı olmakla birlikte superiorite açısından istatistiksel alama sahip değildir. Dikkat çeken bir diğer nokta ise canagliflozin alan grupta alt ekstremitte amputasyonunda ve düşük travmalı kırık sıklığında gözlenen artıştır (101).

EMPA-REG çalışmasında yüksek kardiyovasküler riske sahip T2DM hastaları empagliflozin 10 mg, empagliflozin 25 mg ve plasebo gruplarına ayrılarak takip edilmiştir. Bu çalışmada primer sonlanım noktası kardiyovasküler ölüm,

nonfatal MI ve nonfatal inme sıklığının tespiti olup, empagliflozin kullanan grupta bu üç sonlanım noktasında ortalama olarak %14 azalma tespit edilmiştir. Bu azalma hem “noninferiorite” hem “superiorite” açısından anlamlı bulunmuştur. Bu yararın temelinde kardiyovasküler ölümün %38 oranında azalması bulunmaktadır. Nonfatal MI sıklığının ise istatistiksel olarak anlamsız olsa da azaldığı izlenmiştir. Empagliflozin kullanan ve ilacı kullanırken miyokard infarktüsü geçiren hastalarda ise daha az mortalite tespit edilmiştir. Bu çalışmada saptanan en dikkat çekici noktalardan bir tanesi ise empagliflozin kullanan hastalarda kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış sıklığının %35 azalmasıdır. Ayrıca amputasyon ve kırık riskinde artış izlenmemiştir (102). Empagliflozinin, canagliflozine oranla SGLT-2’ye yaklaşık 10 kat daha spesifik olması, canagliflozinin ise SGLT-1 inhibisyonunu daha fazla yapması ve kalsiyum dengesini bozması, empagliflozin ile canagliflozin arasındaki kırık riskindeki farklılığı açıklayabilir (103).

DECLARE TIMI 58 çalışmasında yüksek kardiyovasküler riske sahip T2DM hastaları dapagliflozin ve plasebo gruplarına ayrılarak takip edilmiştir. Bu çalışmada primer sonlanım noktası kardiyovasküler ölüm, nonfatal MI ve nonfatal inme sıklığının yani majör kardiyovasküler olayların tespiti olup dapagliflozin tedavisi plaseboya kıyasla birleşik güvenlik sonucuna bakıldığında daha düşük veya daha yüksek majör kardiyovasküler olaylar ile ilişkilendirilememiştir. Kardiyovasküler ölüm veya kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış oranı ise daha düşük saptanmıştır. Başlangıçta tanı almış aterosklerotik hastalık, kalp yetmezliği ya da kronik böbrek hastalığı olan veya olmayan hastalarda tutarlı şekilde daha düşük oranlarda böbrek hastalığı progresyonu gözlenmiştir. Amputasyon ve kırık riski plaseboyla benzer bulunmuştur. Daha önce yapılmış bazı dapagliflozin çalışmalarında mesane kanseri insidansı artmış saptanırken, bu çalışmada plaseboya kıyasla daha düşük mesane kanseri izlenmiştir. Diyabetik ketoasidoz sıklığı diğer SGLT2 inhibitörleri ile yapılan çalışmalardaki gibi artmış olarak değerlendirilmiştir (104). Genital enfeksiyonlar oranı plaseboya kıyasla daha yüksek saptanırken, Fournier gangreni ise anlamlı olarak artmamıştır (105).

Yan Etkileri: SGLT2 inhibitörlerinin sıvı kaybı, dehidratasyon, serum kreatinin düzeylerinde bir miktar artış (başlangıçta geçici olarak), özellikle kadınlarda genitoüriner enfeksiyonlar, nadir de olsa piyelonefrit ve ürosepsis,

canagliflozin ile üst ekstremitte kırıklarında artış, lomber vertebra ve kalça kemik mineral dansitesinde azalma, öglisemik ketoasidoz, Fournier gangreni, LDL-kolesterol düzeylerinde ılımlı artış gibi yan etkileri bulunmaktadır (99).

Kontrendikasyonları: Glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) $<60 \text{ mL/dk/1.73m}^2$ altına indiğinde ertugliflozin, 45 mL/dk/1.73m^2 altına indiğinde ise canagliflozin, dapagliflozin ve empagliflozin kontrendikedir. T1DM, diyabetik ketoasidoz (DKA) öyküsü, aktif olan bakteriyel idrar yolu enfeksiyonları ve genitoüriner mantar enfeksiyonları, düşük kemik mineral dansitesi ve yüksek kırık ve düşme riski varlığı, ayak ülseri, DKA'ya yatkınlık oluşturan faktörlerin varlığı (örn. Ketoza eğilimli T2DM, pankreas yetmezliği, uyuşturucu veya alkol bağımlılığı), gebelik ve emzirme dönemleri de bu grup ilaçlar için kontrendikasyon oluşturur.

2.8.3.4. İncretinler

Barsaktan yemek sonrası L hücreleri tarafından yanıt olarak insülin sekresyonunu artıran glukagona benzer peptid-1 (GLP-1) ve glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) gibi bazı incretinler ve hormonlar salgılanmaktadır. GLP1 reseptörlerine bağlanması, glikoza bağımlı bir şekilde insülin sekresyonunu uyarır, uygun olmayan glukagon sekresyonunu inhibe eder, gastrik boşalmayı yavaşlatır, iştahı azaltır ve tokluğu artırır. Salgılanan GLP1, dipeptidil peptidaz-4 enzimi tarafından plazmada hızla inaktive edilir. Bu sınıftaki ilaçlar GLP-1 reseptör agonistleri ve hem GLP-1 hem de GIP düzeylerini artıran dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleridir.

2.8.3.4.1. DPP-4 İnhibitörleri

Bu grupta sitagliptin, saxagliptin, linagliptin, alogliptin ve vildagliptin gibi ajanlar bulunmaktadır. Bu ilaçlar açlık ve tokluk döneminde GLP1 seviyelerini arttırır. DPP4 inhibitörlerinin klinikte etkisi hem açlık hem tokluk glukoz seviyeleri üzerinedir ve yapılan çalışmalarda HbA1c düzeyinde %0.5-1 oranında azalmaya sebep oldukları gösterilmiştir. Kilo açısından nötr etkilidirler. Ayrıca birlikte sülfonilüre veya insülin gibi ajanlar kullanılmadığı sürece hipoglisemiye yol açmamaktadırlar (106).

Sitagliptin: Tek başına veya kombinasyon tedavisi olarak kullanılırlar. Önerilen günlük kullanım dozu 100 mg olsa da GFR 45 ml/dk altına indiğinde ilaç dozu 50 mg'a düşürülmelidir (107). Nadir de olsa anafilaksi, anjioödem, Steven-Johnson sendromu gibi yaşamı tehdit edici alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir. Yine bildirilen pankreatit vakaları olması dikkat çekicidir. Sitagliptin kardiyovasküler güvenlik çalışmasında ise hastalar rastgele olarak sitagliptin veya plaseboya ayrılmış olup üç yıllık medyan takip sonrasında, primer kardiyovasküler sonlanımda her 2 grupta benzer sonuçlar izlenmiştir. Kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış oranında anlamlı bir fark izlenmemiştir. Dolayısıyla sitagliptinin kardiyovasküler güvenlik açısından olumsuz bir etkisi gözlenmemiştir (108).

Saksagliptin: Tek başına veya kombinasyon tedavisi olarak kullanılır. Önerilen günlük kullanım dozu 5 mg olsa da GFR 45 ml/dk altına indiğinde ilaç dozu 2,5 mg'a düşürülmelidir. Saksagliptin metabolizması sitokrom p450 enzimlerinden CYP 3A4/5 ile olmaktadır. Dolayısıyla, ketokonazol gibi CYP 3A4/5 enzimi sistemlerini inhibe eden ilaçların eş zamanlı kullanımı sırasında ilaç dozu yine düşürülmelidir. Saksagliptin kardiyovasküler güvenlik çalışmasında, T2DM'li olup kardiyovasküler hastalık öyküsü veya vasküler hastalık için çoklu risk faktörleri olan 16.492 hasta, rastgele olarak saksagliptin veya plasebo gruplarına ayrılmış olup ortalama iki yıllık takip sonrasında, primer sonlanım noktasında plaseboya kıyasla anlamlı bir fark izlenmemiştir. Ancak dikkat çekici olarak saksagliptin grubundaki hastaların kalp yetmezliği nedeniyle daha fazla hastaneye yatırıldığı saptanmıştır (yüzde 3.5'e karşı yüzde 2.8)(109). Kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatışlar için risk faktörleri ise kronik böbrek hastalığı, kalp yetmezliği öyküsü, plazma N Terminal-Pro Beyin Natriüretik Peptid seviyesi yüksekliği olarak tespit edilmiştir (110).

Linagliptin: Olağan günlük dozu 5 mg'dır. En önemli avantajı esas olarak safra yolu ile değişmeden atılmasından dolayı böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmeden güvenle kullanılabilmesidir. Kardiyovasküler güvenlik çalışmalarından başarıyla geçmiş olup plasebo grubuna kıyasla primer sonlanım noktasında veya kalp yetmezliği nedeniyle hospitalizasyonda anlamlı bir artış izlenmemiştir (111). T2DM'li ve GFR <30 mL/dk/1.73m² olan (ancak diyaliz gerektirmeyen) 133 hasta, önceki glukoz düşürücü tedavilerine ek olarak rastgele linagliptin veya plasebo

kollarına ayrılmış olup 12. haftada HbA1c, linagliptin ile plaseboya kıyasla önemli ölçüde azaldığı saptanmıştır (-0.76'ya karşı -0.15 puan). Linagliptinin glisemik regülasyondaki etkisi normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda görülene benzer izlenmiştir. Her iki grupta da ortalama GFR'nin anlamlı olarak azalmadığı görülmüştür (112).

Vildagliptin: Vildagliptin, FDA tarafından onaylanmamış olmasına rağmen, bazı ülkelerde kullanım için mevcut olan bir başka dipeptidil peptidaz 4 (DPP-4) inhibitörüdür. Monoterapi, metformin veya tiazolidindion ile birlikte kullanıldığında normal doz günde iki kez 50 mg'dır. Eğer bir sülfonilüre ile birlikte kullanılacaksa günde bir kez sabah 50 mg alınmalıdır (113). Hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi ≥ 50 mL/dk/1.73m²) doz ayarlamasına gerek yoktur. Orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda uygulanması gereken doz ise günde bir kez 50 mg'dır. Geniş çaplı kardiyovasküler güvenlik çalışması mevcut değildir.

Alogliptin: Olağan günlük dozu 25 mg'dır, kreatinin klirensi 30 ila 60 mL/dk/1.73m² arasında olan hastalarda ise 12.5 mg'dır. Tek başına veya kombinasyon tedavisinde kullanılabilir. T2DM'li hastalarda ilk tedavi için, alogliptin ile kısa süreli diyeti karşılaştıran üç aylık bir çalışmada, her iki grupta da A1C'de benzer düşüşler saptanmıştır (-1.77 ve -1.62 puan). Yapılan kardiyovasküler güvenlik çalışmasında ise tıpkı saksagliptinde olduğu gibi kalp yetmezliği nedeniyle hospitalizasyonu artırdığı izlenmiştir (114). Bu durum kullanımını kısıtlamaktadır. Şu an itibarıyla ülkemizde kullanımı bulunmamaktadır.

DPP-4 inhibitörlerinin yan etkileri: Yaygın olarak bildirilen yan etkiler arasında baş ağrısı, eklem ağrısı, nazofarenjit ve üst solunum yolu enfeksiyonu benzeri yakınmalar bulunur. Özellikle sitagliptin ile yapılmış bazı çalışmalarda ilacın pankreatit, pankreas karsinomu ve nöroendokrin tümör yapıcı etkileri gösterilmiştir (115). Ancak tersini belirten çalışmalar da mevcuttur, dolayısıyla bu bulguların konfirme edilmesi gerekmektedir. Alogliptin ve vildagliptinin bazı çalışmalarda karaciğer fonksiyon testlerini bozucu ve hepatit yapıcı etkileri mevcuttur. Dolayısıyla karaciğer fonksiyon testleri vildagliptin ve alogliptin başlamadan önce ve tedavinin ilk yılında üç aylık aralıklarla değerlendirilmelidir. Aspartat aminotransferaz (AST) veya ALT normalin üst sınırının üç katından daha büyük bir artış gözlenirse bu ilaçlar kesilmelidir. DPP-4 inhibitörleri piyasaya sürüldükten sonra sitagliptin,

saksagliptin, linagliptin ve alogliptin ile ilişkili anafilaksi, anjiyoödem ve Stevens-Johnson sendromu dahil olmak üzere aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir (116,117).

DPP-4 inhibitörlerinin kontrendikasyonları: Karaciğer yetmezliği, ileri evre böbrek yetersizliği (linagliptin hariç), özellikle saksagliptin ve alogliptin için kalp yetmezliği öyküsü bulunması, gebelik, emzirme, akut pankreatit öyküsü, kronik pankreatiti olan olgular, daha önce DPP-4 inhibitörü kullanıp ciddi cilt reaksiyonu gelişmiş hastalar bu gruptaki ilaçların kontrendikasyonlarını oluşturur (117).

2.8.3.4.2. GLP-1 Reseptör Agonistleri

GLP-1, ince bağırsağın L hücrelerinde üretilir ve besin maddelerine yanıt olarak salgılanır. GLP-1'in ana görevi, çeşitli dokularda eksprese edilen spesifik bir GLP-1 reseptörüne bağlanarak pankreas adacıklardan glukozu bağımlı insülin salınımını uyarmaktır. Aynı zamanda mide boşalmasını yavaşlattığı, iştah merkezini de etkileyerek gıda alımını azalttığı, glukagon salınımını baskıladığı, beta hücre çoğalmasını uyarıp beta hücre apoptozunu baskıladığı saptanmıştır (118,119). GLP-1, DPP-4 ve endopeptidaz gibi enzimlerle 1-2 dakika içerisinde hızlı bir şekilde parçalanır ve böbrekler tarafından temizlenir. Dolayısıyla benzer enzimatik yıkıma uğramayan GLP-1'in sentetik olarak üretilmiş analog ve deriveleri geliştirilmiştir.

Liraglutide (günde bir kez), uzatılmış salınlı eksenatid (haftada bir kez), dulaglutide (haftada bir kez) ve semaglutide (haftada bir kez enjeksiyon veya günde bir kez oral tablet), uzun etkili GLP-1 reseptör agonistleridir. Uzun etkili GLP-1 reseptör agonistleri kısa etkili GLP-1 reseptör agonistleriyle karşılaştırıldığında, açlık glikozu üzerinde daha belirgin bir etkiye ve mide boşalması ve tokluk glukozu üzerinde daha az etkiye sahip olma eğilimindedirler (120).

Yapılan bir meta analizde tüm GLP-1 reseptör agonistleri plasebo ile karşılaştırıldığında, HbA1c'yi % 0.55-1.21 arasında düşürdüğü izlenmiştir (121). Uzun etkili GLP-1 reseptör agonistleri kısa etkili GLP-1 reseptör agonistlerine göre HbA1c üzerinde daha etkili bulunmuştur. T2DM'li hastalarda GLP-1 reseptör agonistlerini plasebo ile karşılaştıran 17 randomize çalışmanın sistematik bir incelemesinde ise rastgele seçilen hastalarda GLP 1 reseptör agonistleri kullanan hastalarda 30 hafta boyunca yaklaşık 1.5 ila 2.5 kg kilo kaybı izlenmiştir (122).

Eksenatid: İnsan kullanımı için onaylanan ilk GLP1 bazlı terapötik ajandır. Exenatide sentetik eksendin-4'tür ve zehirli kertenkele salyasından izole edilmiştir (123). Günde 2 kez sabit doz olarak 5 mcg veya 10 mcg olarak subkutan enjeksiyon ile kullanılır. Kahvaltıdan veya akşam yemeğinden yaklaşık 1 saat önce enjekte edilmelidir. Öncelikle düşük dozla başlanılmalı, eğer tolere edebiliyorsa ilaç başlandıktan yaklaşık 1 ay sonra yüksek doza geçilmelidir. Eksenatid'in uzun etki süreli formu eksenatid LAR olarak adlandırılmakta olup haftada bir, 2 mg olarak uygulanır. Uzun etkili eksenatidin, günde iki kez verilen eksenatide göre HbA1c'yi biraz daha fazla düşürdüğü görülmüştür (124).

Liraglutid: Daha yavaş parçalanması nedeniyle günde bir kez, deri altına enjeksiyon yoluyla kullanılan bir GLP-1 reseptör agonistidir. 0.6 mg günlük doz ile başlanır, 1 hafta sonra doz artırılarak 1.2 mg'a çıkarılabilir. Eğer yeterli etki sağlanamazsa ilaç dozu 1.8 mg'a kadar çıkarılabilir. Eğer liraglutid kilo verme amaçlı kullanılacaksa ilaç dozu 3 mg'a kadar çıkarılabilir. Liraglutid çalışmasında, T2DM'li kardiyovasküler hastalığı olan veya kardiyovasküler risk faktörleri mevcut olan 9340 hasta (ortalama HbA1c %8.7) subkutan liraglutid veya plasebo almak üzere rastgele 2 gruba ayrılmış, ortalama 3.8 yıllık bir takipten sonra, liraglutid grubunda daha az hastada kardiyovasküler yan etki meydana geldiği görülmüştür. Liraglutid grubunda HbA1c değerlerinde %0.4 düşüş, vücut ağırlığında ortalama 2.3 kg azalma ve sistolik kan basıncında ortalama 1.2 mmHg düşme, diyastolik kan basıncında ortalama 0.6 mmHg artış ve nabız sayısında 3 atım/dakika artış saptanmıştır. Ayrıca, liraglutid grubunda yeni başlangıçlı, kalıcı makroalbuminüri sıklığı daha düşük oranda izlenmiştir (125).

Liksisenatid: Modifiye bir exendin-5 analogu olup biraz daha uzun etki süresi haricinde etkileri eksenatide benzer. Başlangıç dozu 10mcg/gün olup 2 hafta sonra günde 20 mcg'a çıkarılır. Kahvaltıdan önce günde bir kez uygulanması önerilir. Liksisenatid ve eksenatid etkinlikleri değerlendirilmesi amacıyla, metformin ile yeterli kan şekeri regülasyonu sağlanamayan T2DM'li hastalar liksisenatid 20 mcg veya eksenatid 10 mcg dozları uygulanarak 24 hafta süreyle izlenmiş, HbA1c düşüşü açısından liksisenatid ve eksenatide arasında anlamlı fark saptanmamıştır (HbA1c düşüşü liksisenatid için %0.79 ve eksenatid %0.96). Liksisenatid kolunda

biraz daha düşük ortalama kilo kaybı, düşük hipoglisemi insidansı ve günde iki kez exenatide kıyasla daha iyi gastrointestinal tolere edilebilirlik izlenmiştir (126).

Dulaglutid: DPP-4 tarafından bozunmayı önlemek ve yarı ömrünü uzatmak için yapısal modifikasyonlara sahip, insan IgG₄ Fc fragmanına kovalent olarak bağlanan iki GLP-1 analog molekülü içeren, uzun etkili bir GLP-1 reseptör agonistidir. Dulaglutidin yarı ömrü yaklaşık beş gündür, bu da haftada bir kez uygulamaya izin vermektedir. Başlangıç dozu 0.75mg/hafta, önerilen maksimum dozu ise 1.5 mg/hafta olarak tespit edilmiştir (127). Dulaglutid çalışmasında, T2DM'li ve yerleşik kardiyovasküler hastalıklar ile kardiyovasküler hastalık için risk faktörleri olan 9901 hasta rastgele olarak haftalık subkutan dulaglutide (1.5 mg/hafta) veya plasebo almak üzere 2 gruba ayrılmış, ortalama 5.4 yıllık bir takipten sonra, dulaglutid grubunda daha az hastada birincil sonlanım noktası meydana geldiği görülmüştür. Alt grup analizinde ise ölümcül olmayan inme oluşumu dulaglutid grubunda anlamlı olarak daha düşük olarak saptanmıştır. Dulaglutid alan grupta plaseboya kıyasla HbA_{1c}, kilo ve sistolik kan basıncındaki azalmanın daha fazla olduğu gözlenmiştir (128).

Semaglutid: Doğal insan GLP-1 ile %94 benzerliğe sahip, daha yavaş bozunarak etki eden uzun etkili bir GLP-1 reseptör agonistidir. Haftada bir kez subkutan veya günde bir kez oral kullanımı mevcuttur. Semaglutid, oral yoldan verildiğinde etkili olduğu gösterilen tek GLP-1 reseptör agonistidir (127). Semaglutid kardiyovasküler güvenlik çalışmasında kardiyovasküler hastalığı veya riski bulunan T2DM'li hastalar subkutan semaglutid veya plasebo almak üzere 2 gruba ayrılmış, semaglutid alan grupta plaseboya kıyasla primer sonlanım noktasında anlamlı azalma izlenmiştir. Alt grup analizi yapıldığında ise ölümcül olmayan inmenin semaglutid alan grupta belirgin olarak daha düşük olduğu saptanırken, ölümcül olmayan miyokard infarktüsü ve kardiyovasküler ölüm oranlarında gruplar arasında belirgin fark izlenmemiştir. Sistolik kan basıncında ve kilodaki azalmanın semaglutid grubuna plaseboya kıyasla daha fazla olduğu tespit edilmiş, ayrıca semaglutid alan grupta diyabetik retinopatinin daha sık görüldüğü bildirilmiştir (129).

GLP-1A grubu ilaçların yan etkileri: En çok görülen yan etkiler gastrointestinal yan etkiler olan bulantı, kusma ve ishaldir. GLP-1 agonisti tedavisi

ile akut pankreatit ilişkisi de bildirilmiştir. Kalıcı şiddetli karın ağrısı, bulantı, amilaz ve/veya lipaz yüksekliği olan hastalarda pankreatit düşünülmeli ve bu hastalarda GLP-1 reseptör agonistleri kesilmelidir. Exenatid kullanıcılarında pankreas kanseri ve nöroendokrin tümör riskinin arttığı da bildirilmiştir (115,130). Ancak GLP-1 agonistlerinin, artmış pankreatik kanserle ilişkili olduğuna dair veriler yeterli değildir (131). Mide boşalma süresi uzadığı için gastroparezili hastalarda bu grup ilaçlar dikkatli kullanılmalıdır. İnjektasyon yerinde lokal cilt reaksiyonları görülebileceği rapor edilmiş, bazı hastalarda eksenatid kullanımı sonrası orataya çıkan ilaç ilişkili trombositopeniye dair vakalar bildirilmiştir (132). Ancak eksenatid kullanan hastalarda rutin olarak trombosit sayımı önerilmemektedir. Fare çalışmalarında liraglutid ve dulaglutid medüller tiroid kanseri ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, eksenatid ve liraglutide maruz kalan sıçanlarda ve farelerde GLP-1 reseptörü aracılığıyla kalsitonin salınımının uyarıldığı bildirilmiştir. İnsanlar sıçanlardan çok daha az C hücrelerine sahiptir ve GLP-1 reseptörünün insan C hücrelerinde ekspresyonu çok düşüktür. Kısa süreli insan çalışmalarında kalsitonin düzeylerinde artış izlenmemiş olup yine de medüller tiroid karsinomunun gelişmesi yıllar alabileceğinden dikkat etmekte fayda olduğu not edilmiştir (133). Dolayısıyla aile öyküsü olan, medüller tiroid kanseri hastalık öyküsü olan veya multipl endokrin neoplazi tip 2A veya 2B olan hastalarda ilacın kullanılması önerilmemektedir.

GLP-1A grubu ilaçların kontrendikasyonları: Pankreatit öyküsü, pankreas kanseri öyküsü, ailesinde veya kendisinde medüller tiroid kanseri veya tip 2 multipl endokrin neoplazi (MEN tip 2) sendromu öyküsü, gebelik ve laktasyon dönemi, T1DM, ileri evre böbrek yetmezliği ($eGFR < 30 \text{ mL/dk/1.73m}^2$), ciddi gastrointestinal sistem hastalıkları (gastroparezi) bu ilaç grubunun kontrendikasyonlarını oluşturmaktadır (134).

2.8.3.5. Alfa Glukozidaz inhibitörleri

Bu grup ilaçlar bağırsak epitelyumunun fırçamsı kenarındaki alfa glukozidaz enzimini yarışmalı olarak engelleyerek karbonhidrat sindiriminin terminal aşamasını yavaşlatır. Alfa glukozidaz enzimleri ince barsakta oligosakkaritleri ve disakkaritleri monosakkaritlere parçalayan bir grup enzimdir (sukraz, maltaz, izomaltaz,

glukoamilaz). Alfa glukozidaz inhibitörleri, bu enzimlerin karbonhidratlarla etkileşime giren yüzeylerine geçici olarak bağlanır.

Bu ilaç grubunda akarboz, miglitol ve vogliboz yer alır. Yemek sonrası karbonhidrat emilimini geciktirerek, tokluk döneminde glukoz artışını azaltırlar. Türkiye’de sadece akarboz piyasada bulunmakta olup, ABD’de akarboz ve miglitol, Uzak Doğu ülkelerinde ise vogliboz kullanımda bulunmaktadır.

Akarboz: Tetrasakkarid molekül ağırlığına ve yapısal özelliklerine sahiptir. Pratik anlamda emilmeyen bir ilaç olup, barsaktan ancak %2’si emilir ve emilen bu çok az kısmı böbreklerden değişmeden atılır. Akarbozun büyük kesimi ise kolonda bakteriler tarafından parçalanır ve feçesle atılır. Tek başına verildiğinde hipoglisemiye neden olmaz. Doğrudan insülin sekresyonunu etkilemez ancak karbonhidratlar aracılığıyla uyarılmış insülin sekresyonunu azaltır. 50 ve 100 mg’lık tabletleri mevcut olup, önerilen kullanım şekli düşük dozlarla başlanarak lüzum halinde titre edilmesidir. Daha yüksek etkinlik göstermesi için, ilaç ilk lokma ile birlikte alınmalıdır. Yapılan plasebo karşılaştırmalı çalışmalarda HbA1c seviyesinde %0.4-0.9 arasında iyileştirme yaptığı, başta tokluk glukozu olmak üzere, tokluk insülini ve kısmi de olsa açlık glukoz seviyeleri üzerine etkinlik gösterdiği (135,136). İnsüline Bağımlı Olmayan Diyabetes Mellitus’u önleme çalışmasında (STOP-NIDDM) akarbozun, bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı görülmüştür. Bu çalışmada, glukoz toleransı bozulmuş 1429 hasta günde üç kez 100 mg akarboz veya plasebo almak üzere gruplara ayrılmış ve ortalama 3.3 yıl boyunca izlenmiştir. Akarboz tedavisi plaseboya kıyasla, kardiyovasküler olay riskini %49 (mutlak risk azalması %2.5), hipertansiyon gelişme riskini ise %34 (mutlak risk azalması %5.3) azalmıştır. Bu durum, glukoz toleransı bozulmuş hastalarda postprandiyal hipergliseminin azaltılmasının kardiyovasküler hastalık ve hipertansiyon riskini düşürebileceği şeklinde açıklanmıştır (137).

Yan etkiler: En sık görülen yan etki sindirilmemiş karbonhidratların bağırsak florasındaki bakteriler tarafından parçalanması sonucu oluşan gaz nedeniyle şişkinliktir. Bunun dışında ishal, iştah azalması, karaciğer enzimlerinde hafif bir artış yapabilmektedir (134).

Kontrendikasyonları: Gebelik ve laktasyon, inflamatuvar barsak hastalığı, malabsorpsiyon, akut gastrointestinal sistem hastalıkları, karaciğer yetmezliği, 18 yaş altı diyabetliler bu grubun kontrendikasyonlarını oluşturur (134).

2.8.3.6. Sülfonilüreler

Pankreas beta hücresinde yüzeyde yer alan ATP duyarlı potasyum (K-ATP) kanallarına bağlanarak kanallarının kapanmasına sebep olurlar, kapanan potasyum kanalları nedeniyle hücre içinde biriken katyonlar hücre içini depolarize eder ve oluşan depolarizasyon dalgası hücre içine kalsiyum akışına yol açar. Tüm bu olaylar beta hücresinden insülin salgılanmasıyla sonuçlanır. Şu anda mevcut sekretagogların tümü, K-ATP potasyum kanalının bir alt birimi olan sülfonilüre reseptörü-1'e (SUR1) bağlanmaktadır (19).

Bu ilaçların insülin salgılabilmeleri için işlevsel beta hücresi gerekir, bu nedenle T1DM'de kullanım endikasyonları yoktur. Sülfonilüreler pankreas üzerinde akut ve kronik etkilere sahiptirler. Normal ya da diyabetik insan veya hayvanlarda sülfonilüreler intravenöz ya da oral verildiğinde hem portal hem de periferik dolaşımda plazma insülin ve C-peptid düzeyinin arttığı izlenmiştir (138). Kronik tedavi sürecinde ise sülfonilürelerin insülin salgılatıcı etkileri azalabilir, dolayısıyla insülin prekürsörlerini artmaz ve tedavi süresince proinsülin/insülin oranında belirgin değişim olmaz.

Kullanılan en eski hipoglisemik ajanlar olmakla birlikte halen kullanımda olmaları ilgi çekicidir. Birinci ve ikinci jenerasyon olarak adlandırılan sulfanilüre ilaçları mevcuttur. Birinci kuşakta tolbutamid, tolazamid, asetoheksamid ve klorpropamid yer almakta olup ilk geliştirilen sülfonilüreler olmaları nedeniyle bu isimle adlandırılmaktadırlar. Plazma proteinlerine fazla bağlanmaları nedeniyle ilaç etkileşimlerinin fazla olması, bazı nadir görülen akut toksik cilt reaksiyonları yapmaları gibi sebeplerle kullanımları kısıtlanmış olup ikinci jenerasyon sülfonilüreler geliştirilmiştir. İkinci kuşak sülfonilüreler arasında ise gliburid, glipizid, gliklazid ve glimepirid yer almaktadır. İkinci jenerasyon ilaçlar plazma proteinlerine daha az bağlanır ve ilaç etkileşimleri daha azdır. Bu gruptaki ilaçlar, sülfonilüre çekirdeğinin ucuna eklenmiş karbon halkalarına sahip olup yüksek potenslidirler. Glimepirid, uzatılmış salımlı glipizid ve gliklazid genellikle en

yaygın olarak kullanılan ikinci kuşak sülfonilürelerdir. Her birinin tek bir dozdan sonra uzun bir etki süresi vardır ve çoğu hasta için günde bir kez uygulamaya izin verir (19). Bir hastanın sülfonilüre ile tedavi edilmesine karar verildiğinde, daha kısa etki süreli veya göreceli olarak daha düşük hipoglisemi riski olan bir sülfonilüre tercih edilmelidir. Glipizid, gliklazid veya glimepirid bu kriterleri karşılıyor gibi gözükmektedirler.

Sülfonilüreler yaşam tarzı değişiklikleri ve metformin ile başlangıç tedavisi başarısız olan hastalarda diğer oral antidiyabetik ilaçlarla birlikte kullanılabilir. Sülfonilürelerin insülin ile kombinasyon halinde kullanılması önerilmez. Sülfonilüreler genellikle HbA1c'yi % 1-2 oranında düşürür (139). 31 çalışmanın bir meta-analizinde sülfonilüre monoterapisi (dokuz çalışma) A1C'yi plaseboya kıyasla %1.5 daha fazla düşürmüştür. Sülfonilürelerin diğer oral diyabetik tedavilerine (metformin veya tiazolidindionlar, dört deneme) eklenmesi ise HbA1c'yi plaseboya kıyasla %1.62 daha fazla düşürdüğü izlenmiştir (140).

Yerleşik kardiyovasküler hastalığı mevcut olan hastalarda GLP-1 reseptör agonisti veya SGLT2 inhibitörü gibi ön planda kardiyovasküler yarar gösteren bir ilacın tercih edilmesi önemlidir. Ancak bu ajanlar mevcut değilse veya tolere edilemezse ve ek ilaç olarak bir sülfonilüre tercih edilecekse, önemli bir randomize klinik çalışma olan CAROLINA (T2DM'li Hastalarda Linagliptin'e Karşı Glimepiride Çalışması) sonuçlarına dayanarak glimepirid tercih edilebilir. Bu çalışmada glimepirid ile bir dipeptidil peptidaz 4 (DPP-4) inhibitörü olan linagliptin medyan 6.2 yıl boyunca 6033 hastada karşılaştırılmış olup kardiyovasküler sonuçta anlamlı fark bulunamamıştır (141). Dolayısıyla glimepirid kardiyovasküler güvenliği sağlamaktadır.

Uzatılmış salınımlı Gliklazid ile yapılan ADVANCE çalışmasında ise yeni gelişen makroalbuminüride %30, mikroalbuminüride %9, nefropatide ise %21 rölatif risk azalması saptanmıştır (142).

Günümüzde 2 tip sülfonilüre reseptörü tanımlanmıştır. SUR1 sadece pankreas beta hücre membranında bulunurken SUR2 kalp kası ve düz kas hücrelerinin membranlarında da bulunur. Bir sülfonilüre SUR1 reseptörüne ne kadar az özgün olursa kardiyak iskemi durumunda ilaca bağlı yan etki riski o kadar fazla olacaktır.

Glimepirid ve gliklazid, pankreatik sülfonilüre reseptörleri için seçici iken; gliburidin pankreatik sülfonilüre reseptörleri için seçiciliği düşüktür (19).

Kronik böbrek hastalığı olan, zayıf veya daha yaşlı olup sülfonilüre başlanacak hastalar için, düşük dozla başlanması önerilmektedir. Şiddetli hiperglisemisi olan daha genç, aşikar insülin direnci olan ve komorbid hastalıkları bulunmayan hastalarda ise gereklilik görülmesi halinde daha yüksek dozlarla başlanabilir. Diyalize girmeyen kronik böbrek hastalığı olan hastalarda, her ikisi de karaciğer tarafından metabolize edildiğinden ve öncelikle idrara inaktif metabolitler olarak atıldığından glipizid veya glimepirid tercih edilmektedir (143).

HNF1A ve HNF4A gen mutasyonuna sahip MODY'li bireyler başta olmak üzere, pek çok hasta MODY tanısını aldıktan sonra tedavileri rahatlıkla insülinde sülfonilürelere değiştirilebilir (144). Tipik bir düşük doz başlangıç sülfonilüre seçimi şunlardan oluşur:

- Glipizid, kahvaltıdan 30 dakika önce alınan günde 2.5 mg tablet
- Glimepirid, kahvaltı ile alınan günde 1 mg tablet.
- Gliklazid günde 40 mg veya gliklazid MR günde 30 mg

Sülfonilüre Yan Etkileri: Hipoglisemi, kilo artışı, allerji, cilt döküntüleri, hepatotoksisite, hematolojik anormallikler, klorpropamid ile oluşan alkol alımı sonrası görülen yüzde kızarma, yine klorpropamid ile oluşan uygunsuz ADH salınımı nedeniyle hiponatremi bu grup ilaçların yan etkileri arasındadır.

Sülfonilüre Kontrendikasyonları: T1DM, gebelik, şiddetli enfeksiyon, karaciğer ve böbrek yetersizliği, travma, cerrahi girişimler, ketoasidoz, hiperglisemik hiperozmolar durumlar ilacın kontrendikasyonlarını oluşturur (134).

2.8.3.7. Meglitinidler (Glinidler)

Meglitinidler etkilerini pankreatik beta hücrelerinde bulunan SUR1 reseptörlerine hızlı ve kısa süreliğine bağlanarak, böylece sülfonilürelere benzer şekilde insülin sekresyonunu artırarak gösterirler. Meglitinidler bağlanma özellikleri sayesinde hızlı bir başlangıç ve kısa etki süresine sahiptir. Bu etkilerini glukoz bağımlı gerçekleştirirler, yani ortamda daha fazla glukoz varsa insülin salgısını daha çok artırır. Dolayısıyla öğün atlansa bile uzamış hipoglisemi yapmamaları

avantajdır. Postprandiyal hiperglisemiye azaltmak için yemeklerle birlikte uygulanırlar. Meglitinid monoterapisinin klinik etkinliği sülfonilürelerine benzerdir (145). Bu grupta repaglinid ve nateglinid yer almaktadır.

2.8.3.7.1. Repaglinid

Piyasada 0.5, 1 ve 2 mg'lık tabletleri mevcuttur. Başlangıç dozu günde 3 defa her yemekten 15 dakika önce alınan 0.5 mg'lık tabletlerdir. İlaç %90 oranında karaciğerde metabolize edilerek inaktif safra ürünlerine dönüştürülür. %10'dan daha az kısmı ise böbrekler aracılığıyla atılır (146). Dolayısıyla diyalize girmeyen kronik böbrek yetmezliğine sahip hastalarda kullanılabilirler. Hafif ve orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda ($eGFR \geq 40 \text{ mL/dk/1.73m}^2$) doz ayarlamasına gerek yoktur. $eGFR$ ' si $20-40 \text{ mL/dk/1.73m}^2$ arasında olan hastalar için, en büyük öğünden önce 0.5 mg repaglinid başlatılmalı ve daha sonra hastanın kan şekeri takiplerine bağlı olarak diğer öğünlerden önce 0.5 mg eklenmelidir (147). Repaglinidin etkinliği ve güvenilirliği $eGFR$ değeri $<20 \text{ mL/dk/1.73m}^2$ olan hastalarda çalışılmamıştır. Plasebo, metformin veya insülin ile kombinasyon halinde meglitinidlerin etkinliğini değerlendirmek için yapılan 15 çalışmanın meta-analizinde, her iki meglitinidin HbA1c değerlerini düşürdüğünü ve nateglinid ile karşılaştırıldığında repaglinid alanlarda HbA1c'de daha büyük bir azalma olduğunu bildirilmiştir (148). Dolayısıyla repaglinidin glisemik etkinliğinin nateglinide göre kısmi olarak daha iyi olduğu düşünülmektedir.

2.8.3.7.2. Nateglinid

60 ve 120 mg'lık tabletler halinde bulunmakta olup, tıpkı repaglinid gibi hızlı ve kısa süreli bir etkiye sahiptir. Yemekten önce verilerek post prandial hipergliseminin önüne geçilmeye çalışılır. Etkisi, repaglinid ve sülfonilürelere göre hem daha hızlı başlar hem daha kısa sürer, dolayısıyla hipoglisemi ve kilo aldırıcı etkileri göreceli olarak daha azdır. Nateglinid, bozulmuş glikoz toleransı ve kardiyovasküler hastalık için bir veya daha fazla risk faktörü olan hastalarda diyabet ve önlenmesi açısından incelenmiş olup diyabet veya kardiyovasküler hastalığın önlenmesinde etkili bulunmamıştır (149).

Yan etki: Meglitinidlerin başlıca yan etkileri hipoglisemi, kilo artışı ve ishaldir.

Kontrendikasyonları: T1DM, karaciğer yetersizliği, gebelik, $GFR < 15-20 \text{ mL/dk/1.73m}^2$.

2.8.3.8 İnsülinler

İnsülin 1920'lerin başından beri piyasada bulunmaktadır. Bu kadar eski bir tedavi ajanı olması nedeniyle diyabetle ilgili üzerinde en çok çalışılan tedavi seçeneğidir. Günümüzde dünya çapında kullanılan hemen hemen tüm insülinler, rekombinant teknolojiler ile üretilirler veya insan insülin molekülünün sentetik analogları olarak oluşturulurlar. Hayvan kaynaklı insülinler (ineklerin ve domuzların pankreasından türetilmiş) çok sınırlı sayıda ülkede kullanılmakta olup, biyosentetik insülinle diyabetleri yönetilemeyen nadir hastalar için kullanımları mevcuttur. İnsan insülini ile karşılaştırıldığında domuz insülini bir amino asit, sığır insülini ise üç amino asit farklılık gösterir ve bu hayvan insülinlerine karşı insan vücudunda antikor üretilir, bu da ilacın farmakokinetiğini değiştirebilir.

İnsan insülinleri, regüler insülin ve Nötral Protamin Hagedorn olarak iki alt tipe sahiptir. Bu insülinler, fizyolojik insan insülin salgısında yer alan bazal insülin salgısı ve öğünlerle uyarılmış postprandiyal insülin salgısına çok uymaz, bu nedenle özellikle ciddi insülin eksikliğinin eşlik ettiği T1DM'de tercih edilmemelidirler. Sonrasında geliştirilen insülin analogları ise fizyolojik insülin salgısına daha uyumludurlar, bunlar kısa etkili (lispro, glulizin, aspart) ve uzun etkili (glarjin, detemir ve degludek) insülinler olarak sınıflandırılmaktadır. Olağan insülin konsantrasyonu mL başına 100 birimdir (U-100). Yüksek miktarda insülin gerektiren hastalarda hiperglisemiye tedavi etmek için daha konsantre insülin bileşimleri (U-200, U-300, U-500) mevcuttur (150).

Unutulmamalıdır ki insülin etkinliği enjeksiyon yerine, egzersiz düzeyine, dolaşımda kişinin kullandığı insüline karşı oluşan antikorların seviyesine ve hastadan hastaya değişebilmektedir.

2.8.3.8.1 Kısa Etkili İnsülin Preparatları

Bu grupta regüler insülin ve hızlı etkili insülin analogları mevcuttur. Etkisinin hızlı başlaması nedeniyle inhaler insülin de bu grupta yer alabilir.

Regüler İnsülin: Endojen insan insüliniyle aynı aminoasit sekansına sahip çinko ile kompleks yapmış çözünür bir insülinidir. Standard dozlarında, kan şekeri düşürücü etkisi 30-60 dakikada başlar, etkisi 2. saatte zirve yapar ve yaklaşık 5-7 saatte sonlanır. Bu etki özellikleri nedeniyle yemekten en az 30 dakika önce enjeksiyon yapılması gerekir. Devamlı olarak yemekten 30 dakika önce insülin enjeksiyonu yapma ihtiyacı diyabetli birçok bireye zor gelmektedir. Ayrıca insülinin etki süresi, glukozdaki postprandiyal artışın süresini aşmaktadır. Bu durum da yemekten birkaç saat sonra hipoglisemiye neden olabilmektedir. İntravenöz olarak kullanılabilmesi önemli bir özelliğidir. Bu nedenle diyabetik ketoasidoz gibi hiperglisemik acillerin tedavisinde, diyabetik hastaların perioperatif yönetiminde kullanılabilir.

Regüler insülinin daha yoğun bir formülasyonu U-500 regüler insülin şeklinde mevcut olup özellikle yüksek dozlarda insülin ihtiyacı olan hastalarda kullanılması önerilmektedir. Yoğun insülin konsantrasyonu emilimi geciktirdiğinden, U-500 regüler insülinin farmakolojik profili en çok NPH insüline benzer. U-500 insülin obezite, immün aracılı insülin direnci ve insülin reseptörünün genetik anormallikleri olan hastalarda başarıyla kullanılmıştır. 11 obez, ciddi insülin dirençli, günde 200 ünitelerden fazla insülin gerektiren, kötü glisemik kontrollü diyabetik hastalar üzerinde yapılan bir gözlemsel çalışmada NPH insülin yerine U-500 regüler insüline geçilmiş, bu hastalarda diyabet kontrolünde anlamlı düzelme izlenmiş, ayrıca HbA1c ortalama %9.9'dan %7.1'e kadar düşürülebilmektedir (150,151).

Hızlı Etkili İnsülin Analogları: İnsülin aspart, B28 pozisyonunda prolin yerine aspartik asit gelmesiyle oluşur, bunun haricinde insan insüliniyle aynıdır. İnsülin lispro, B28 pozisyonundaki prolin ile B29 pozisyonundaki lizinin yer değiştirmesi ile oluşan insülin analogudur. İnsülin glulizin ise B3 pozisyonundaki asparajinin lizininle, B29 pozisyonundaki lizinin ise glutamik asitle yer değiştirmesi sonucu oluşur. Bu yapısal değişimler sayesinde oluşturulan bu insülinlere analog insülinler adı verilir. Sonuç olarak heksamer oluşumunda azalma, monomerlere

ayrışmada hızlanma ile birlikte daha hızlı emilim, daha hızlı etki başlangıcı ve daha kısa etki süresi elde edilmiş olur. Standard dozlarında, kan şekeri düşürücü etkileri 15-30 dakikada başlar, 30-90. dakikalarda zirve yapar ve yaklaşık 3-5 saatte sonlanır. Hızlı etkili insülin analoglarının etkisi dozdan bağımsız olarak yaklaşık 4 saat kadar sürer. Yüksek dozlar alındığında regüler insülinin ise etki süresi uzayabilmektedir. Dolayısıyla yüksek dozlarda alınsa dahi hızlı etkili insülinlerin hipoglisemi yapma ihtimalleri regüler insülinlere göre daha düşüktür (150).

İnsülin lispronun daha yoğun bir formülasyonu U-200 lispro insülin olarak bulunmaktadır. Bu formülasyon sayesinde aynı doz insülin yarısı kadar hacimle verilebilir. U-100 lispro ile karşılaştırıldığında U-200'ün, T2DM'li bazı hastalarda glisemik kontrolü iyileştirdiği gösterilmiştir (152).

İnhale İnsülinler: İnsan insülininin inhale edilmiş bir formülasyonu mevcut olup insülin yüklü mikropartiküller sayesinde hızlı etki başlangıcı sağlanır. Kuru toz insülinin oral inhalasyon yoluyla kullanılması ile etkinlik gösterir. Zirve etkinlik süresi 30 dakikadır. İnjektasyon yapmak istemeyen veya erken dönemde post prandial glukoz yüksekliğine müdahale edilmek istenen hastalarda kullanılabilir, ancak etkisinin kısa sürmesi ve verimsiz emilimi nedeniyle etkili yanıt sağlamak için yüksek dozda insülin kullanma ihtiyacı önemli dezavantajlarını oluşturur. Astım veya kronik obstrüktif akciğer hastalarında kullanımı kontrendikedir. Öksürük veya boğazda tahriş yapıcı yan etkileri mevcuttur. Dolayısıyla aktif sigara içicilerinde ve akciğer kanseri olan kişilerde dikkatli kullanılmalıdır. Kullanmadan önce solunum fonksiyon testi yapılması, kullanmaya başladıktan sonra da önce 6 ayda bir, sonrasında yılda bir solunum fonksiyon testi yapılması önerilir (153,154).

2.8.3.8.2. Orta Etkili İnsülin Preparatları

Nötral Protamin Hagedorn (NPH): İki birim kristalize çinko insülin ile bir birim protamin çinko insülinin çözülebilir formülasyonlarının kombine edilmesiyle oluşturulur, böylece etki süresi uzar. NPH'nin etki başlangıcı, pik etkisi ve tam etki süresi, normal insan insülininkinden yaklaşık iki kat daha uzundur. Standard dozlarında, kan şekeri düşürücü etkisi 1-3 saatte başlar, etkisi 8-10 saatte zirve yapar ve yaklaşık 16 saatte sonlanır. Dolayısıyla günde tek enjeksiyon yetersiz kalır, günde en az iki enjeksiyon gerektirir.

İnsülin glarjin ve NPH insülini karşılaştıran altı çalışma ile insülin detemir ve NPH insülini karşılaştıran iki çalışmayı derleyen meta analizde çalışmaların hiçbirinde şiddetli hipoglisemi açısından insülinler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Bununla birlikte semptomatik, genel ve nokturnal hipoglisemi oranı, NPH ile tedavi edilen hastalarda insülin glargin veya detemir ile tedavi edilenlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (155). Yine yapılan çalışmalar göstermiştir ki NPH insülinin kilo aldırıcı etkisi hem detemir hem de glarjin insüline göre daha (156,157). Tüm bu bulgular NPH insülinin yaygın kullanımını kısıtlamaktadır.

2.8.3.8.3. Uzun Etkili İnsülin Preparatları

İnsülin Detemir: B zincirinin 30. pozisyonundaki treoninin çıkarılması ve 29. pozisyonundaki lizine 14 karbonlu tetradekanoik asidin eklenmesi ile elde edilir. Yağ asidi zinciri sayesinde lipofilik hale gelen detemir, subkutanöz dokudan yavaş emilir ve kana yavaş salınır. Ayrıca yağ asidi zinciri sayesinde albümine bağlanarak periferik hedef dokuya daha yavaş ulaşır ve tüm bunlar sayesinde uzamış etki süresi gösterir. İnsülin detemirin terapötik dozlarda etki süresi yaklaşık 17 saat olup günde bir veya iki defa enjeksiyon gerektirir. T1DM'li bireylerde insülin detemir kullanılacaksa genellikle günde 2 enjeksiyon ihtiyacı olur (158). Kilo aldırıcı etkisi glarjine göre daha düşük bulunmuştur (159). Gebelik kategorisi B olup, gebe diyabetiklerde ilk tercih edilecek bazal insülinidir (160).

İnsülin Glarjin: İnsülin glarjin, insan insülin molekülünün A zincirindeki 21. pozisyonunda yer alan asparagin yerine glisinin geçmesi ve B zincirinin karboksi terminaline iki arginin aminoasitinin eklenmesi ile oluşan bir analog insülinidir. İnsan insülinini izoelektrik noktası pH 5.4 iken, insülin glarjinde pH 6.7'dir. Dolayısıyla fizyolojik pH'da daha az çözünür. Sonuç olarak subkutan glarjin uygulamasından sonra, glargin dokuda çökelir ve emilimi geciktirip etki süresini uzatan hekzamerler oluşturur (161).

İnsülin glargin tepe düzey göstermeksizin 24 saat süren glukoz düşürücü etki sağlar, dolayısıyla genellikle yatmadan önce veya kahvaltıdan önce günlük tek doz enjeksiyonla kullanılır. Ancak bazı hastalarda günde iki enjeksiyonla daha iyi glisemik regülasyon sağlanmaktadır. Enjeksiyon sonrası etki başlangıç süresi 1-2

saat olup, tepe düzeyi göstermemesi nedeniyle nokt rnel hipoglisemiye daha az neden olur.

Daha konsantre insülin glargin formülasyonu (U-300 glargin) 100 U/mL yerine 300 U/mL içerir. U-100 insülin glarginden daha stabil ve daha uzun bir etki süresine sahiptir (162). Erişkinlerde T1DM ve T2DM’de kullanım için onay almıştır. Mevcut formülasyonu sayesinde glargin ile aynı sayıda insülin biriminin daha küçük bir hacimde verilmesine izin verir. Oral ajanlar ve/veya insülin ile yetersiz kontrol sa lanabilen T2DM’li hastalarda U-300 glargin ile U-100 glargini kar ıla tırılan çalışmalarda, HbA1c düzeylerinde benzer düzelme kaydedilmiş, şiddetli hipoglisemide anlamlı fark izlenmemi , nokt rnel hipoglisemi U-300 glarginde ufak farkla daha az ortaya çıkmıştır (163).

 ns lin degludek:  ns lin degludek nötral,    n r, ultra-uzun etkili bazal insülin analogudur.  nsan insülini ile B30’daki treonin aminoasidinin çıkarılarak B29 daki lizine glutamik asit aracılığı ile heksadekanedioik ya  asidinin eklenmesi ile oluşturulmuştur. Enjeksiyon bölgesinde    nebilir çoklu heksamerler oluşur, buradan monomerler yavaşça ayrılır ve emilir. Bu özelliği sayesinde 40 saati a an uzun bir etki süresi mevcuttur, yani günde bir kez enjeksiyon yeterlidir. Kararlı durum insülin konsantrasyonlarına    ila be  gün içinde ulaşılır.

Tip 1 DM’de 2 yıl süreli takiple  ns lin Degludek ve insülin glarginin kar ıla tırıldı ı bir çalışmada,  ns lin degludek ile insülin dozu daha düşük bulunmuş olup, nokt rnel hipoglisemi riski insülin degludekte insülin glargine göre %25 daha az izlenmiştir (164). T2DM’li hastalarda degludek ve glarginin etkisini kar ıla tıran bir çalışmada ise degludekle nokt rnel hipoglisemi sıklığı daha az bulunmu  en, HbA1c d     ve ciddi hipoglisemi sıklığı benzer bulunmuştur (165).

 ns lin degludek’in Faz 3 çalışmalarına 5500 hasta katılmış olup IGF-1 reseptörleri için düşük afinite gösterdiği izlenmiştir. Düşük mitojenik aktivite (insan insülininin %4- 14’ ) göstermesi önemli bir güvenlik verisidir. Kilo alımı glargin ile benzer izlenmiştir. Major Adverse Kardiyovasküler Olay açısından degludek ile glargin arasında anlamlı fark izlenmemiştir (166,167). Daha konsantre insülin degludek formülasyonu (U-200 degludec), U-100 preparatında 100 birim/mL yerine 200 birim/mL içerir ve yüksek doz insülin gereksinimi olan hastalarda avantajlıdır. Dozaj hataları riskini en aza indirmek için önceden doldurulmuş bir kalem de

mevcuttur. Doz penceresi, verilecek insülin birimi sayısını gösterir ve herhangi bir dönüştürmeye gerek yoktur. U-100 ve U-200 insülin degludekin farmakokinetiği ve farmakodinamiği benzerdir (150).

2.8.3.8.3 Karışım İnsülinler

Tip 2 DM hastalarında kahvaltı ve akşam yemeği öncesi uygulanan kısa etkili ve NPH insülinin karışımları ile glukoz kontrolü sağlanabilir. Yemek başlangıcından önceki 15 dakika içerisinde verilebiliyor olmaları, karbonhidrattan zengin bir öğün sonrasında glukoz kontrolü sağlamaları ve günde iki enjeksiyon ile enjeksiyon sayılarını düşürmeleri kullanım kolaylığı sağlamaktadır. Lispro ve aspartın, protamin ile kompleks yapılarak oluşturulmuş ara form insülinleri kullanılarak geliştirilen lispro protamin ve aspart protamin insülinler de mevcuttur. Kullanılan kısa etkili insülin oranına göre zirve etkinlik süresi değişebilir. Uzun etkili insülinlerden ise sadece insülin degludec karışım insülin olarak kullanılabilir. İnsülin degludec'in %70 ve insülin aspart'ın %30 kullanılarak geliştirilen insülin formülü mevcut olup günde 1 veya 2 kez enjekte edilerek kullanılabilir (150).

İnsülinlerin yan etkileri aşağıda sıralanmıştır.

Hipoglisemi: İnsülin tedavisinin en önemli ve en sık görülen komplikasyonudur. Eşlik eden otonom nöropati, gastroparezi ve kronik böbrek yetmezliği hipoglisemi riskini artırabilir.

Kilo artışı: İnsülin tedavisinin başlangıçta anabolik etkileri ilerleyen dönemde ise hipoglisemi korkusu ile dengesiz beslenmeye yol açması kilo artışına sebep olur.

İmmünolojik yan etkiler: İnsan insülinleri, hayvan insülinlerine göre çok daha az antijenik olmakla birlikte hegzamerik yapısı nedeniyle yabancı antijen olarak algılanıp düşük titrede de olsa insülin antikorları oluşabilir. Oluşan bu antikorlara bağlı olarak insülin alerjisi, immün insülin direnci, lipodistrofi görülebilir.

İnsülin alerjisinde, insülin enjeksiyonundan dakikalar veya saatler sonra ortaya çıkan hızlı tip hipersensivite reaksiyonu ortaya çıkar. Lokal veya sistemik ürtiker, nadiren de olsa anafilaksiye neden olabilir.

İnsülin direncinde, düşük titreli IgG tipi antikorların gelişmesine bağlı olarak insülin etkisinde azalma meydana gelebilir.

Lipodistrofide, insülin enjekte edilen yerde subkutan yağ dokusunda immünolojik temelli lenfosit infiltrasyonuna bağlı olarak atrofi oluşur (57).

Kanama: İnjesiyonun kapiller bölgeye yapılması sonucu meydana gelir.

Ağrı: Özellikle glarjin gibi asit insülin enjesiyonuna bağlı görülebilir.

Lipohipertrofi: İmmünolojik etkiden ziyade aynı bölgeye tekrarlayan enjesiyonlar sonucu görülmekte olup, insülinin anabolik etkilerine bağlı görülmektedir. Enjesiyon bölgeleri değiştirilerek önüne geçilebilir.

Güvenlik: Dışarıdan alınan insülin, tıpkı insan insülini gibi IGF-1 reseptörü üzerinde de etkinliğe sahiptir ve mitojenik aktiviteye sebep olabilir. Glargin ve detemir insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) reseptörü için insan insülininden farklı afinitelere sahip olup glargin daha yüksek iken, detemir daha düşük bulunmuştur (168). Mitojenik aktivitedeki bir artış teorik olarak neoplastik dönüşümü artırabilir. Yine teorik olarak retinopati gibi bazı diyabet komplikasyonları riskini artırabilir. Ancak insülin glarjinle yapılan çalışmalarda diyabetik retinopati riskine dair çelişkili sonuçlar mevcut olup kesinleştirilmiş veriler bulunmamaktadır (169,170). İnsülin analoglarının kullanımı ve kanser riski ile ilgili çelişkili veriler mevcuttur (171,172).

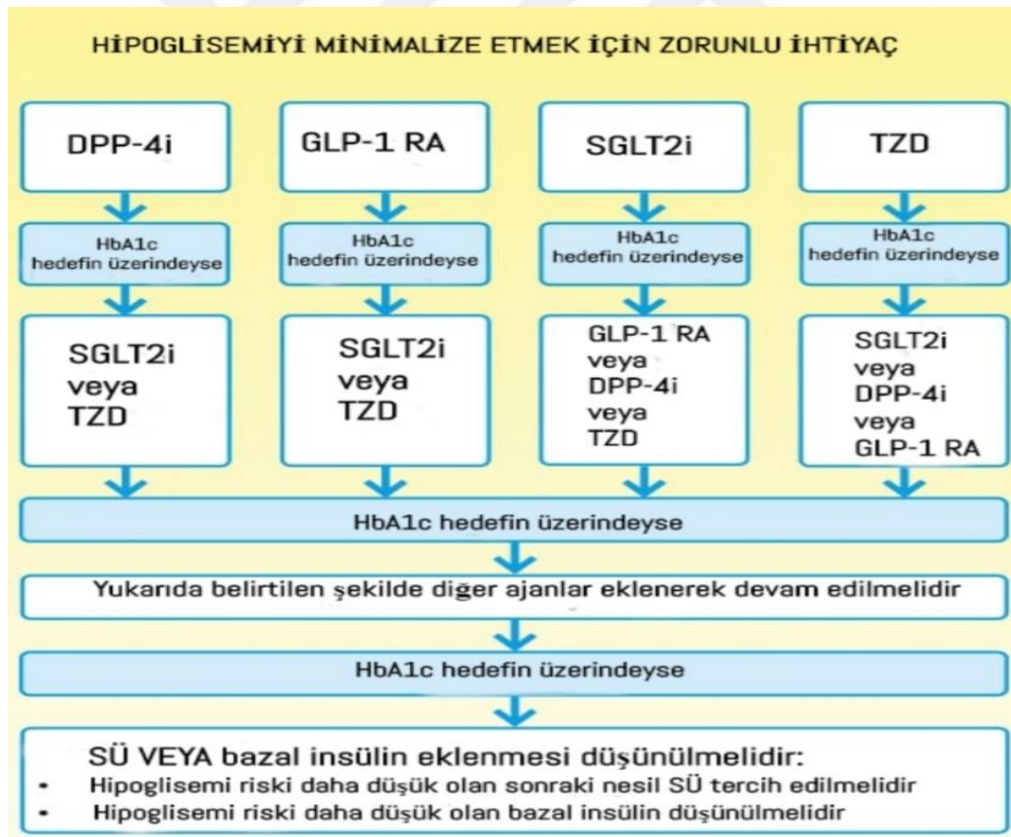
2.8.3.8.4. İnsülin Tedavi Protokolleri

Bazal Tedavi: İnsüline geçişte öncelikli seçenek olarak ilk planda bazal insülin tedavisi tercih edilmelidir. Bu tedavi şeması insülin açığı olan veya oral antidiyabetiklerle yeterince kan şekeri kontrolü sağlanamayan hastalarda tercih edilir. Orta- uzun etkili insülinlerin (NPH, detemir, glarjin, degludek) günde bir veya iki kez yapılmasıyla uygulanır. T2DM'lilerde veya gebelik diyabeti olanlarda da tercih edilmektedir.

Bifazik karışım insülin tedavisi: Günde 2 kez hazır karışım insülin preparatları kullanılabilir. Bazal insülin tedavisinin yeterli gelmediği T2DM'lilerde özellikle enjesiyon sayısı az olması veya hastanın yemek alışkanlıkları nedeniyle tercih edilebilir. Yine endojen rezervi azalmış bazal-bolus insülin ihtiyacı olan ancak çoklu enjesiyonları uygulayamayacak durumda olan T1DM'lilerde ve gebelik diyabeti vakalarında kullanılabilir.

Bazal-Bolus Tedavi: Yoğunlaştırılmış insülin tedavisidir. Bazal tedavi ile ön planda açlık glukozları ve endojen insülin açığı kontrol altına alınmaya çalışılır. Buna ek olarak kısa etkili regüler insülin veya hızlı etkili aspart, lispro, glulizin insülinlerin, yemek zamanı veya yemekten hemen önce uygulanması ile post prandial glukoz yüksekliklerinin önüne geçilir. T1DM’lilerde, gebelik diyabetinde, endojen insülin üretimi azalmış T2DM’lilerde tercih edilir (150).

Amerikan Diyabet Akademisi (ADA) ve Avrupa Diyabet Araştırmaları Birliği (EASD) aşağıda yer alan şekillerde görüldüğü üzere tedavi stratejilerini bireyselleştirerek hastalardaki komorbid durumlar, yan etkiler, tedavi hedefleri ve maliyet analizlerine göre metformin ve yaşam tarzı değişikliklerinden sonra tedavide öncelikle seçilmesi gereken ilaç veya ilaç gruplarını belirlemiştir (Şekil 2.1, 2.2 ve 2.3).



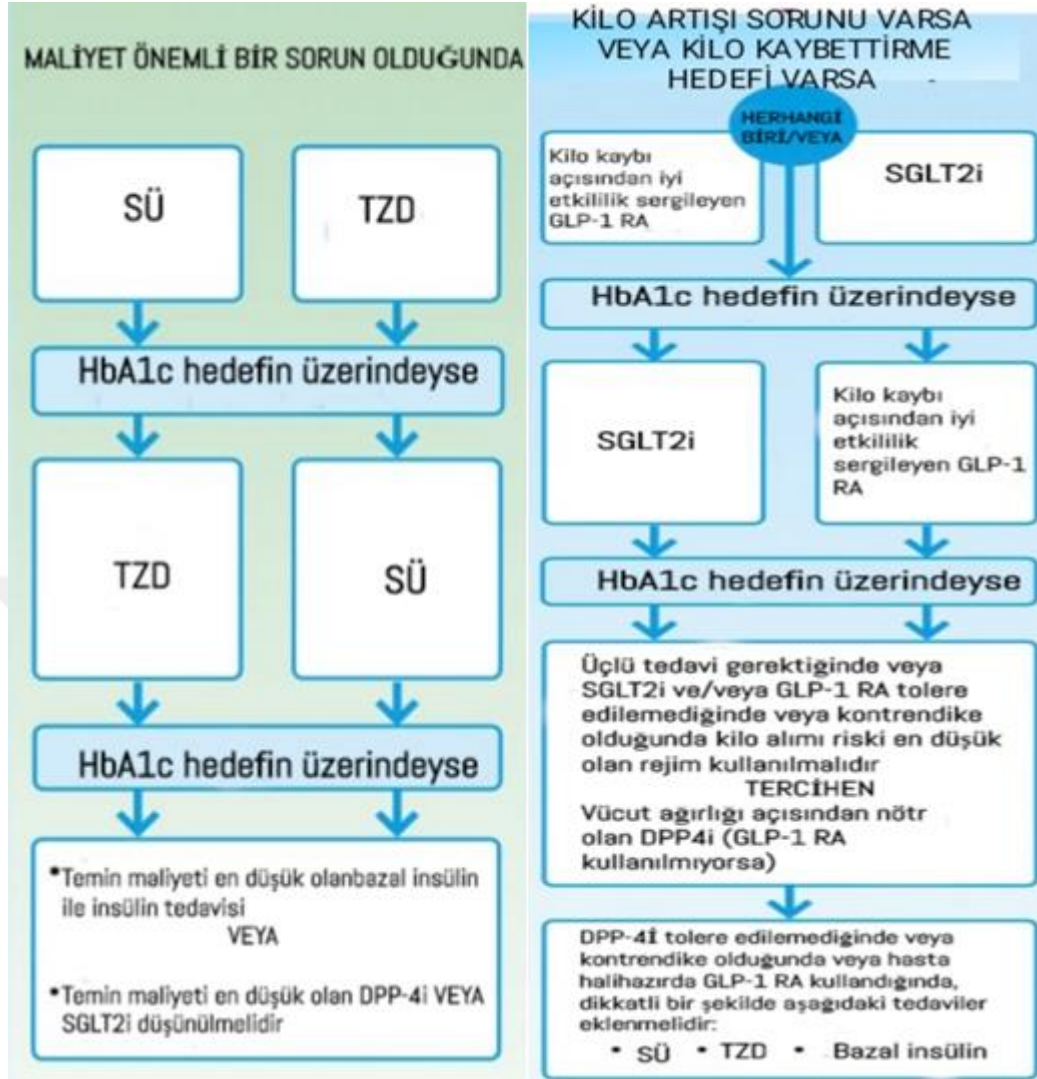
Şekil 2. 1. Hipoglisemiye minimize etmek için ilaç seçimi

DPP-4i: Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri, GLP-1 RA: Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri, SGLT2i: Sodyum glukoz kotransporter 2 inhibitörleri, SÜ: Sülfonilüre, TZD: Tiazolidindion.



Şekil 2. 2. Yüksek risk faktörleri olan veya bilinen aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek hastalığı veya kalp yetmezliği

ASKVH: Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, CVOT: Kardiyovasküler Sonuç Çalışması, DEFKY: Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği, DPP-4i: Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri, eGFR: Hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı, GLP-1 RA: Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri, KBH: Kronik böbrek hastalığı, KVH: Kardiyovasküler hastalık, KY: Kalp yetmezliği, SGLT2i: Sodyum glukoz kotransporter 2 inhibitörleri, SÜ: Sülfonilüre, SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, SVH: Serebrovasküler hastalık, TZD: Tiazolidindion, UACR: Spot idrar albümin/kreatinin oranı.



Şekil 2. 3. Maliyet sorunu veya kilo hedefi varsa kullanılacak algoritmalar

DPP-4i: Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri, GLP-1 RA: Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri, SGLT2i: Sodyum glukoz kotransporter 2 inhibitörleri, SÜ: Sülfonilüre, TZD: Tiazolidindion.

2.9. Diyabetin Kronik Komplikasyonları

Diyabetik hastalarda, diyabetin seyri sırasında patolojik değişiklikler oluşabilir. Bu değişiklikler başta vasküler olmak üzere, sinir, deri ve lens gibi organlarda meydana gelebilir. Vasküler komplikasyonları mikrovasküler ve makrovasküler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.

2.9.1. Mikrovasküler komplikasyonlar

Kapiller ve prekapiller arteriyoller gibi en küçük kan damarlarının etkilenmesi sonucu meydana gelmektedir. Bu küçük damarların tutulduğu bölgeye bağlı olarak diyabetik retinopati, diyabetik nefropati ve diyabetik nöropatiye neden olur. Glisemik kontrol düzeyine ve diyabet süresine bağlı olarak kapiller bazal membran kalınlaşması, kapiller mikro anevrizmalar, kapiller geçirgenlik artışı, kapiller protein sızıntısı, mikrotrombüs oluşumu, dokularda iskemik hasarlanma ve yeni damar oluşumu mikrovasküler komplikasyonlara neden olmaktadır (173).

2.9.2. Makrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetin makrovasküler komplikasyonları öncelikle koroner arterlerin, serebrovasküler arterlerin ve periferik arterlerin hızlanmış aterosklerotik sürece bağlı etkilenmesiyle oluşur. Makrovasküler hastalığın geç aşamaları, bu damarların tamamen tıkanmasını içerir, bu da miyokard enfarktüsü (MI), inme, kladikasyo ve kangren risklerini artırabilir. T2DM’li hastalarda morbidite ve mortalitenin ana nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Öte yandan, diyabet, kardiyovasküler hastalık gelişmesinde en önemli risk faktörleri arasındadır.

2.9.3. Mikrovasküler ve Makrovasküler Komplikasyonların Patogenezi

Epidemiyolojik veriler ve prospektif izlem çalışmalarında görülmüştür ki kan şekeri kontrolü ve glukoz seviyeleri diyabetin kronik komplikasyonlarının gelişiminde önemli yere sahiptir. UKPDS’de 5102 diyabetik hasta takip edilerek glisemik kontrolü iyi olan hastalarda hem mikrovasküler hem de makrovasküler komplikasyonların azaldığı izlenmiş, aksine HbA1c’deki her %1’lik artışın kardiyovasküler hastalık riskini %10 arttırdığı saptanmıştır (174).

Diyabet Kontrol ve Komplikasyon Çalışması (DCCT) T1DM’lilerle yapılan çok merkezli bir çalışma olup 1441 diyabetli, ortalama olarak 6.5 yıl geleneksel ve yoğun insülin tedavisi gruplarına ayrılarak izlenmiştir. Bu çalışmanın sonuçları bizlere yoğun glisemik kontrol ile komplikasyonlarda önemli oranlarda azalma sağlandığını göstermiştir. Çalışma verilerine göre yoğun glisemik kontrol ile diyabetik retinopatide %76, diyabetik nefropatide %50 ve diyabetik nöropati oranında %60 düzeylerinde azalma tespit edilmiştir (175).

Diyabet ile oluşan komplikasyonlarda glukozun rolü, dört ayrı mekanizmayla açıklanabilmektedir.

2.9.3.1. Poliöl (Aldoz Redüktaz) Yolağı

Hiperglisemik seyir olduğunda, hücrenin kullanımdan arta kalan glukozla bağılı olarak poliöl yolu devreye girer. Glukoz, aldoz redüktaz enzimi ile sorbitole indirgenir. Bu enzimin kofaktörü NADPH'dır ve yoğun aktivasyona bağılı olarak NADPH tükenir. Antioksidan önemli bir etkinliğe sahip glutatyonun tekrar kullanılabilmesi NADPH gerekli olduğundan, yoğun aldoz redüktaz kullanımı ve NADPH tüketimi hücre içi oksidatif stresi artırarak hücre hasarına sebep olur.

Aldoz redüktaz enzimi periferik sinirlerin schwann hücreleri, lens, retina, eritrosit, böbrek hücreleri gibi pek çok dokuda bulunur. Oluşan sorbitol hücre dışına çıkamaz ve hücre içine su çekerek osmotik strese sebep olur. Tüm bu basamaklar sonucunda, kontrolsüz DM hastalarında katarakt, retinopati ve nöropati gibi komplikasyonlar gözlenir.

2.9.3.2. Artmış Hücre İçi İleri Glikasyon (AGE) Son Ürünü Oluşumu

Glukozun hücre içindeki oksidasyonuna bağılı olarak glioksal, metilglioksal, 3-deoksiglukozon gibi ileri glikasyon öncülleri oluşur. Protein veya lipidlerin amino guruplarına enzimatik olmayan bir mekanizma ile bu öncüllerin bağlanması sonucu ise hedef dokularda fonksiyonel değişim ve hasara neden olur. Bu moleküller hiperglisemi durumlarında daha fazla oluşurlar. Değişen plazma proteinleri endotel, mezengium ve makrofaj reseptörlerine bağlanıp bazı sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salınımını artırarak reaktif oksidatif strese yol açarlar. Salınan başlıca sitokin ve büyüme faktörleri, interlökin-1, IGF-1, TNF-alfa, transforming growth faktör-beta (TGF-beta), endotelin-1, vasküler adezyon molekülü VCAM-1, vasküler endotelial büyüme faktörüdür (VEGF). Bunun yanı sıra NO salınımı azalır, vazokonstrüksiyona yatkınlık oluşur. TGF-beta aktifleşmesi bazal membran ve ekstraselüler matriks sentezine yol açar. Tüm bu süreçler endotel disfonksiyonuna katkı sağlar. Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) aktivitesini artırarak trombozise yatkınlık oluşturur (19).

2.9.3.3. Artmış heksozamin yolağı

Hiperglisemiye bağı olarak oluşan bol miktarda fruktoz 6 fosfat glutamin yolağının hız sınırlayıcı enzimi olan GFAT (Glutamin: fruktoz-6-P aminotransferaz) için daha fazla substrat özelliğı gösterir. Bu yolun akışının artırılması Fruktoz-6-P'dan heksozamin yolu ile sentezlenen UDP-N-asetilglukozamin artışına neden olur. Bu moleküller, nükleusa girerek proteinlere serin/treonin rezidülerinden eklenir. PAI-1 ve TGF-Beta aktivasyonuna neden olur. IR/IRS/PI-3K yolunun uyarılmasını bozar, MAPK yolu aktivasyonunu etkilemez, dolayısıyla İnsülin direnci, glukozun aşırı tüketimi, mitojenik yolların aktivasyonuna yol açar. Bu yolun önemli bir etkisi de aterojenik etkilere katkıda bulunmasıdır. Karaciğerde de novo lipit sentezine etki ederek LDL'yi yükseltebilir (176).

2.9.3.4. Genetik Faktörler

Şu ana kadar diyabetin kronik komplikasyonlarına dair yatkınlık geni tanımlanmamıştır. Ancak dikkat çekici olarak uzun süredir benzer süre ve hiperglisemi derecesine sahip farklı hastaların mikrovasküler komplikasyonlara yatkınlıklarında önemli ölçüde farklılıklar gösterebileceğı saptanmıştır. Bu duruma genetik farklılıkların etkili olabileceğı şüphesi doğurmaktadır.

Tip 1 DM'li hastaların 25 yıllık takibinde eğer kardeş kalıcı proteinüriye sahipse nefropati gelişim sıklığı % 71.5, eğer kalıcı proteinüriye sahip değilse sadece % 25.4 olarak saptanmış, T1DM'li kardeşlerinin risk durumuna bağı olarak diyabetik nefropati riskinde yaklaşık % 50'lik bir fark olduğu tespit edilmiştir (177). DCCT tarafından ise şiddetli diyabetik retinopati riski için aile kümelenmesi rapor edilmiştir (178).

2.9.4. Diyabetin Spesifik Kronik Komplikasyonları

2.9.4.1. Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati (DR) dünya çapında görme kaybının en önemli nedenlerinden birisidir ve retinada en sık hasara neden olan sistemik hastalıktır. Diyabet süresi, komorbid hastalıklar ve glisemik regülasyona bağı olarak ortaya çıkış

süresi değişkenlik göstermektedir. Diyabetik retinopati gelişen hastaların büyük çoğunluğunda geç aşamalara kadar hiçbir semptom görülmemektedir.

Tip 1 DM'de T2DM'ye kıyasla hem retinopati daha sıktır hem de ciddi oküler komplikasyon riski daha yüksektir (179). Ancak T2DM dünyada diyabetik hasta popülasyonunun %90'dan fazlasını oluşturduğundan, diyabetik retinopatili hastaların çoğu T2DM hastasıdır.

Patogenezinin bakılacak olursa en erken histolojik bulguları arasında retinal vasküler perisitlerin kaybı (retinal endotelial hücreler için destekleyici hücreler), vasküler endotelium bazal membranın kalınlaşması ve retinal kan akışındaki değişiklikler yer almaktadır. Retinal perisitlerin kaybına bağlı olarak damar duvarı zayıflar ve mikroanevrizmalar gelişir ve damar duvarı kırılabilir hale gelir. Klinik olarak mikroanevrizmalar ve küçük retina kanamaları her zaman birbirinden kolayca ayırt edilemeyebilir ve genellikle birlikte “kanamalar ve mikroanevrizmalar” olarak değerlendirilir (180).

Diyabetik retinopati, non-proliferatif ve proliferatif olmak üzere iki evreye ayrılır. Maküler ödem herhangi bir dönemde oluşabilir, genellikle proliferatif evrede daha sık görülür.

Non proliferatif Diyabetik Retinopati (NPDR): Diyabetin erken safhasında retinada görülen değişiklikler non proliferatif diyabetik retinopati (NPDR) evresi olarak sınıflandırılır. Mikro anevrizmalar ve kapiller rüptürüne bağlı olarak kanamalar genellikle ilk bulgulardır. Sinir liflerindeki enfarkta bağlı olarak atılmış pamuk manzarası görülür. Retina kapillerlerindeki hasarlanmaya bağlı olarak eritrositlerle birlikte protein ve lipid parçaları da sızar. NPDR'deki görme kaybı öncelikle makula ödeminin gelişmesine bağlı ortaya çıkar.

NPDR ayrıca hafif, orta, şiddetli ve çok şiddetli kategorilere ayrılabilir. Bu kategorilere göre takip aralıkları belirlenir ve proliferatif retinopati gelişme olasılığı değişir. Hafif NPDR için proliferatif retinopatiye bir yıllık ilerleme riski % 5, orta derecede NPDR için % 15, şiddetli için % 52, çok şiddetli için % 75'tir (181).

Proliferatif Diyabetik Retinopati (PDR): Bu dönemde non proliferatif evrede gelişen retinadaki hasarlanmaların üzerine vitreus boşluğu ile retinada fibröz doku ve yeni damar oluşumu meydana gelir. Artmış trombosit agregasyonu, integrin aracılı lökosit adezyonu ve endotel hasarına bağlı iskemi meydana gelir, buna yanıt

olarak vasküler endotelyal growth faktör, insülin benzeri büyüme faktörleri, temel fibroblast büyüme faktörü gibi büyüme faktörleri yeni damar oluşumuna yol açarlar. Ancak yeni oluşan damarlar kolaylıkla plazma ve komponentlerini sızdırarak sert eksüda ve ödem gelişmesine yol açarlar. Vitreal hemoraji veya retina dekolmanına yol açarsa görme kaybına sebep olur. PDR'nin şiddeti erken, yüksek riskli ve ciddi olarak sınıflandırılabilir. Tedavi edilmeyen yüksek riskli PDR, beş yılda ciddi görme kaybı riskinde % 60 artışa neden olmaktadır (181).

Makula Ödemi: Kapillerlerdeki sızıntıya bağlı olarak retina duvar kalınlaşması ve ödem ile karakterizedir. Diyabetik retinopatinin herhangi bir aşamasında ortaya çıkabilir. Stereoskopik görüntüleme, floresan anjiyografi ve optik koherens tomografi (OCT; noninvaziv, düşük enerjili bir lazer görüntüleme teknolojisi) ile uzmanlaşmış fundus muayenesi ile saptanabilir. Makula çevresinde mikroanevrizma gibi mikrovasküler göz hastalığı bulguları olan hastalarda yakın ve uzak görme bulanıklığının başlamasıyla ortaya çıkar.

Diyabetik retinopati ile ilgili yapılmış Wisconsin Epidemiyolojik Çalışması diyabetik hastalarda retina hastalığının doğal geçmişini belgeleyen en kapsamlı çalışmalardan biridir. T1DM'li hastalarda DR, tanıdan üç ila beş yıl sonra ortaya çıkmaya başlamakta ve neredeyse tüm hastalar 15 ila 20 yıl arasında etkilenmektedir. T2DM'li hastaların bazılarında tanı anında retinopati izlenmiş, bu gözlem gecikmiş T2DM tanısının ve hipergliseminin gizli seyretmesinin bir yansıması olarak yorumlanmıştır. T2DM'li hastalarda DR insidansı 20 yılda % 50-80 olarak tespit edilmiştir (182).

Tarama: T2DM'lilerde, tanı konulur konulmaz hastanın şikayeti olmasa bile retinopati taranmalıdır. Başlangıçta retinopatisi olmayan hastalarda yılda bir tarama yapılmalıdır. Tanıda retinopati izlenmeyen hastalar 1 sene sonra retinopati açısından tekrar değerlendirilmelidir. Bulgular yine normalse, takip aralıkları iki yıla çıkarılabilir. Hafif şiddetli retinopati izlenen hastalar 8-12 ayda bir taramaya alınmalıdır. Eğer orta şiddetli retinopati izlenirse 4-8 ayda bir takibe çağrılmalıdır. Şiddetli retinopati varlığında ise 4 ay veya daha kısa süre sonra kontrole çağrılmalıdır.

Tip 1 DM'li hastalarda retinopati taraması, tanıdan 5 yıl sonra başlayarak yılda bir yapılmalıdır. Çocuklukta başlayan vakalarda ise 10 yaşından itibaren yılda bir retinopati taraması yapılması önerilmektedir(19).

Gebeliğin diyabetik retinopatinin seyri üzerindeki etkisi çeşitli çalışmalarda ele alınmış olup gebeliğin retinopati gelişimini hızlandırılabilceği gözlenmiştir (183). Yapılan bir çalışmada, gebelik sırasında ve doğum sonrası ilk yılda, gebe kalan 180 kadında gebe olmayan 500 kadına kıyasla retinopatinin kötüleşme olasılığı önemli ölçüde daha yüksek izlenmiştir (184). Dolayısıyla gebelik planlayan diyabetli hastalar, gebe kalmadan önceki 1 yıl içinde kapsamlı bir göz muayenesinden geçmelidir. Diyabetleri varsa görme kaybı riski taşıyan hastalar için gebe kalmadan önce tedavi endike olabilir. Hamile kalan hastalar, gebeliğin ilk üç ayında kapsamlı bir göz muayenesine tabi tutulmalıdır. Muayene her trimesterde tekrarlanmalı ve retinopatinin derecesine göre postpartum en az bir yıl takip edilmelidir (185). Bu öneri, diyabetik retinopati geliştirme riski yüksek olmadığı için gestasyonel diyabet gelişen kadınlar için geçerli değildir.

Korunma ve tedavi: Retinopatiye yaklaşımda optimal glisemi kontrolünün sağlanması, hipertansiyonun kontrol altında tutulması, optimal lipid düzeylerinin sağlanması önemlidir. Sigara kullanımının önüne geçilmesi gerekir. Retinopati tedavisinde hastanın klinik evresine göre çeşitli oftalmolojik tedavi yöntemleri mevcuttur.

2.9.4.2. Diyabetik Nefropati

Diyabet dünya genelinde kronik böbrek hastalığı ve son dönem böbrek hastalığının önde gelen nedenidir. Diyabetik nefropati hem T1DM hem T2DM hastalarında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. T1DM'li hastaların % 25-40'ının ve T2DM'li hastaların % 5-40'ının diyabetik böbrek hastalığının bazı özelliklerini geliştirdiği tahmin edilmektedir (186,187). Her ne kadar nefropati T1DM'de daha yaygın görünse de T2DM'li kişilerin sayısının fazlalığı nedeniyle, renal replasman tedavisi programlarındaki diyabetik hastaların büyük kısmını T2DM'li hastalar oluşturmaktadır. Diyabetik nefropati tanısı için altın standart tanı aracı biyopsi ile böbrek histolojisinin incelenmesidir. Ancak hastaların çoğunda klinik öykü ve laboratuvar değerlendirmesine dayanarak diyabetik böbrek hastalığı

teşhisi konur ve böbrek biyopsisine tabi tutulmaz, böylece çoğu zaman tedaviyi değiştirmeyecek girişimsel bir işlemden kaçınılmış olur.

Diyabetik nefropati klinik olarak hipertansiyon, proteinüri ve sonuçta böbrek yetmezliği ile karakterize bir triaddır. Mogensen ve arkadaşları tarafından nefropatinin hiperfiltrasyon, sessiz dönem, mikroalbuminüri, makroalbuminüri ve renal yetmezlik olmak üzere beş dönemi tanımlanmıştır (188).

Hiperfiltrasyon: Başlangıç aşamasına hiperfiltrasyon fazı denir. Glomerüler filtrasyon hızının yükselmesi ve kapiller glomerüler basınçta bir artış ile ilişkilidir. Hiperfiltrasyonun, eşlik eden renal hipertrofinin ve glomerüler hipertansiyona katkıda bulunan bir dizi intrarenal hemodinamik anormalliğin bir sonucu olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Diyabetle ilişkili renal hipertrofide sadece glomerüler değil aynı zamanda tübüler hipertrofi meydana gelir (189). Büyüme hormonu (GH), insülin benzeri büyüme hormonu (IGF1) ve transforming growth faktör β (TGF β) gibi spesifik büyüme faktörleri salınımı artar, bu da glomerüler ve tübüler hipertrofiye bağlı olarak böbrek ağırlığının artışına yol açar. Proksimal tübüler hipertrofi ile sodyum-glukoz kotransportörlerinin (SGLT1 ve SGLT2) up-regüle olması özellikle kan glukozu >180 mg/dL olduğunda sodyum emilimini artırır, bu da tubuloglomerular geri bildirim yoluyla glomerüler hiperfiltrasyona katkıda bulunabilir (190). İntrarenal renin-anjiyotensin sisteminin (RAS) aktivasyonu ve vazodilatör nitrik oksit sentezinin azalması ile efferent arteriollerin afferente göre daha fazla vazokonstrüksiyonuna bağlı olarak intraglomerüler kapiller basınç artar.

Sessiz Dönem: Klinik açıdan bakıldığında, herhangi bir böbrek fonksiyon bozukluğuna dair açık bir kanıt bulunmadığı sessiz aşama bir sonraki dönemdir. Hastalarda albüminüri görülmez ve normal GFR değerlerine sahiptirler. Bununla birlikte, bu dönemde bazal membran kalınlaşması ve mezengiumda genişleme dahil olmak üzere önemli yapısal değişiklikler ortaya çıkar.

Mikroalbuminüri Dönemi: Yeni başlayan nefropati evresi olarak da bilinir, albümin atılımı 24 saatte 30 ila 300 mg aralığına yükselmiştir. Mikroalbuminüri ifadesi yerine ılımlı artmış albüminüri ifadesi de kullanılır. Mikroalbuminüri sadece diyabetik böbrek hastalığının göstergesi değildir, aynı zamanda kardiyovasküler

hastalık belirticidir. Mikroalbuminürik dönemde sistolik ve diyastolik kan basınçları artar. Bu aşamada böbrek fonksiyonu artabilir, normal kalabilir veya azalabilir. Mikroalbuminüri fazında sonra albümin atılımı artarak ilerleyebileceği gibi geri dönüşlü olarak normoalbuminik faza geçerek düzelme de gösterebilir. Özellikle, kısa süreli mikroalbuminüri, optimal HbA1c seviyeleri ($<8\%$), düşük sistolik kan basıncı (<115 mm Hg) ve hem kolesterol hem de trigliserid düzeylerinin düşük olması bağımsız olarak mikroalbuminürinin gerilemesi ile ilişkili bulunmuştur (191). Bununla birlikte, hastalar uzun bir süre boyunca takip edilirse, albuminüri normal aralığa gelse bile, ilerleyen yıllarda olumsuz prognostik sonuçlar gözlenebilir. Örnek olarak, Diyabet Kontrol ve Komplikasyon Denemeleri (DCCT)/Diyabet Müdahaleleri ve Komplikasyonlarının Epidemiyolojisi (EDIC) çalışmasında, albuminüride gerileme gözlenen hastalarda bile 30 yıl içinde GFR azalması (<60 mL/dk/1.73 m²) riski kalıcı normoalbuminürisi olan hastalara kıyasla dört kat daha yüksek izlenmiştir (192).

Mikroalbuminüri taramasına yönelik en iyi yaklaşım tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda 24 saat veya gece boyunca idrar örnekleme yöntemleri kullanılmıştır. Ancak 24 saatlik idrar toplamak hasta için zahmetlidir ve uyum sorunu yaratır. Aynı zamanda uzun süre ayakta kalma, şiddetli egzersiz, fazla protein alımı gibi faktörler albümin atılım miktarını artırabilir. Dolayısıyla, sabah erken alınan spot idrarda bir spot idrar albümin/kreatinin oranı rutin klinik uygulama için pratik bir seçenek gibi görünmektedir

Makroalbuminüri Dönemi: Bu aşama daha önce diyabetik nefropati olarak tanımlanmış olan fazı temsil etmekte ve eğer tedavi edilmezse sonradan gelişecek olan böbrek yetmezliğini yüksek oranda öngörmektedir. 24 saatte 300 mg'dan daha fazla bir idrar albümin atılım oranı ile karakterizedir. Makroalbuminüri ifadesi yerine ciddi derecede artmış albuminüri ifadesi de kullanılmaktadır. Bu faz genellikle 10 ila 15 yıllık diyabetten sonra ortaya çıkar (193). Proteinürideki bu artışla ilişkili olarak, hastaların üçte ikisinden fazlasında sistemik hipertansiyon gelişir (194). Bu aşamada, tedavi edilmezse, kan basıncı artmaya devam eder, bu da GFR'deki düşüşü hızlandırır. Son dönem böbrek yetmezliği ve kardiyovasküler olayların kötüleşme riski, albuminüri miktarı arttıkça daha da artar. 1000 mg/gün üzerindeki albuminüri seviyeleri daha da yüksek riskle ilişkilidir (195). Şiddetli vakalarda, albuminüri

düzeyleri 24 saatte 3.5 g nefrotik proteinüri eşiğinin üzerinde olabilir ve sıklıkla nefrotik sendromla sonuçlanır (196).

Üremi: Son dönem böbrek yetmezliğinin geliştiği dönemdir. Üremiye ödem, hipertansiyon gibi diğer komplikasyonlar eşlik eder. Laboratuvar olarak üre, kreatinin, fosfor, parathormon yüksekliği, kalsiyum düşüklüğü gibi son dönem böbrek yetmezliğine ait bulgular izlenir. Tedaviye yönelik olarak hemodiyaliz ile uygun donörlerin varlığında ve kontrendikasyon yokluğunda renal transplantasyon önerilmektedir.

Tarama: Diyabetik böbrek hastalığının en sık görülen anormallikleri, artmış idrar albümin atılımı ve azalmış glomerüler filtrasyon hızıdır (GFR). Bu bulgulara genellikle herhangi bir semptom eşlik etmez. Bu nedenle genellikle rutin, periyodik testlerle tarama yapılır. Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve Böbrek Hastalığı Global Sonuçların İyileştirilmesi (KDIGO) organizasyonu diyabet hastalarının serum kreatinin bazlı eGFR ölçümü ve idrarda albümin atılımı için yıllık test önermektedir (197,198). Anormal sonuçlar üç ila altı aylık bir süre boyunca tekrar test edilerek doğrulanmalıdır. T1DM'li hastalarda tanıdan beş yıl sonra teste başlanması tavsiye edilir. T2DM'li hastalarda, tanı anında böbrek hastalığı testi yapılması önerilir.

Glomerüler filtrasyon hızı, birkaç farklı kreatinin bazlı denklem kullanılarak tahmin edilebilir; bununla birlikte Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi (CKD-EPI) (199) ve Böbrek Hastalığında Diyet Değişikliği (MDRD) (200) denklemleri en sık kullanılanlardır. Bu denklemler esas olarak diyabetik olmayan popülasyonlarda geliştirilmiştir ve hastalarda diyabetik böbrek hastalığı (201), kontrolsüz hiperglisemi (202) ve aşırı kilo/obezite (203) varlığında geçerlilik ve kesinlikleri azalabilmektedir.

Korunma ve Tedavi: Kan basıncı ve glisemik kontrol, diyabetik nefropatiyi önlemek ve tedavi etmede ana noktalar. 1980'lerin başında, bir dizi İskandinav araştırmacı, agresif kan basıncı kontrolünün diyabetik nefropatinin ilerleme oranını azalttığını göstermiştir (204,205). İntensif glisemik kontrolün de T1DM'lilerde yapılan DCCT çalışmasında (11) ve T2DM'lilerde yapılan UKPDS çalışmasında nefropati üzerine olumlu etkileri görülmüştür (155).

Uzatılmış salınımlı gliklazid ile yapılan (ADVANCE) bir çalışmada, HbA1c'nin ortalama % 6.5'e indirilmesinin, böbrek olaylarında azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (142). Bu çalışmalardan yola çıkarak kan basıncı ve plazma glukoz

düzeylerinin kontrol altında tutulmasının diyabetik nefropati tedavisinin temel dayanakları olması gerektiği görüşü ortaya çıkmıştır.

Diyabetik nefropatinin önlenmesi ve tedavisi için bir sınıf ilacın diğerine göre özel avantajları henüz net olarak ispatlanmamıştır. Bununla birlikte, dipeptidil peptidaz 4 (DDP4) inhibitörleri (111), GLP1 analogları (206) ve SGLT2 inhibitörlerinin (207) renoprotektif etkileri ile ilgili bazı çalışmalar mevcuttur.

Kan basıncındaki azalma, T1DM ve T2DM'de progresif nefropatiyi önlemek için en önemli müdahalelerden biri gibi görünmektedir. Örneğin, UKPDS'de sistolik kan basıncının 154 mmHg'dan 144 mmHg'ya düşürülmesi, mikroalbuminüride %30'luk bir azalma sağlamıştır. Tüm ulusal ve uluslararası kılavuzlar diyabetik hastada kan basıncının düşürülmesinin önemini vurgulamaktadır. Nefropatisi olan hastalarda optimal kan basıncı hedefinin 125/75 mmHg'dan daha az olduğu ileri sürülmüştür (208). Sıkı kan basıncı kontrolünün, nasıl yapılırsa yapılsın, birincil önlemede mikroalbuminüri riskinde önemli bir azalma ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar vardır. Anjiotensin Converting Enzim (ACE) inhibitörlerinin birincil önleme için antihipertansif etkilerinin ötesinde renoprotektif etkileri olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (209).

İkincil önleme çalışmalarında, renin-anjiyotensin sisteminin bloke edilmesinden elde edilen ek yararlar daha açıktır. Mikroalbuminüri hastalarda ondan fazla çalışmanın bulgularını içeren bir meta-analiz, ACE inhibitörlerinin sadece açık proteinüri gelişimini geciktirmekle kalmadığını, aynı zamanda idrar albumin atılımını %30'dan fazla azaltabildiğini de göstermiştir. Mikroalbuminüri olan bazı hastalarda, ACE inhibisyonu, üriner albumin atılımını normoalbuminürik aralığa indirgeyebilmektedir (209). T2DM hastalarında Anjiotensin Reseptör Blokerleri (ARB) losartan ve irbesartanın çeşitli alternatif antihipertansif ajanlara kıyasla koruyucu etkileri incelemiştir. ARB tedavisi son dönem böbrek yetmezliğinde azalma, proteinüride % 30'dan fazla azalma ile ilişkili saptanmıştır (210,211).

Diyabetik böbrek hastalığı olan bireylerde düşük proteinli diyetler (0.8 g/kg/gün) böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatabilme ihtimali nedeniyle önerilmektedir. T1DM hastalarını kapsayan beş çalışmanın bir meta analizi, protein kısıtlı diyetlerin böbrek koruyuculuğu üzerinde küçük bir rolü olduğunu göstermiştir

(212). Aşık nefropatisi olan T2DM hastalarında bu konuda daha az veri bulunmaktadır (213).

2.9.4.3. Diyabetik Nöropati

Periferik ve otonom nöropati hem T1DM'nin hem de T2DM'nin en sık rastlanılan komplikasyonudur. Diyabetik polinöropati gelişmiş ülkelerde en sık görülen nöropatidir (214).

Hem T1DM'de hem de T2DM'de prevalans, hipergliseminin şiddetine ve süresine göre değişir. Yapılan bir çalışmada, 4400'den fazla diyabetli hasta 25 yılda seri olarak değerlendirilmiştir. Nöropati, ayaklarda azalmış his ve azalmış veya kaybolmuş ayak bileği refleksleri olarak tanımlanmış olup nöropati başlangıcının diyabet süresi ile pozitif korelasyon gösterdiği izlenmiştir. 25 yıl içinde hastaların yüzde 50'sinde nöropati saptanmıştır (215).

Diyabetik nöropatiler şu şekilde sınıflandırılmaktadır:

A. Diffüz nöropati

1) Distal Simetrik Polinöropati

- a) Öncelikle küçük lifli nöropati
- b) Öncelikle büyük fiber nöropati
- c) Karışık küçük ve büyük lifli nöropati (en yaygın)

2) Otonom nöropati

- a) Kardiyovasküler
- b) Gastrointestinal
- c) Ürogenital
- d) Sudomotor disfonksiyon
- e) Hipoglisemi farkında olmama hali
- f) Anormal pupiller fonksiyon

B. Mononöropati (mononörit multipleks) (atipik formlar)

1)İzole kraniyal veya periferik sinir (örn. CN III, ulnar, medyan, femoral, peroneal)

2)Mononöritis multipleks (214)

C) Radikülopati veya poliradikülopati (atipik formlar)

1) Radikülopleksus nöropati (yani lumbosakral poliradikülopati, proksimal motor amiotrofi)

2) Torasik radikülopati

2.9.4.3.1. Distal Simetrik Polinöropati

En yaygın görülen form olup, eldiven- çorap tarzı fonksiyon kaybı görülür. Aksonal nöropatiye bağlı olarak periferik sinilerde hem motor hem de duyusal sinir iletimi yavaşlayıp bilek reflekslerinin kaybına yol açabilir. İlk başta ısı ve titreşim duyularının da kaybına yol açan bilateral ve simetrik duyu kaybı izlenir. Genellikle propriosepsiyon duyusunun kaybı da eşlik eder. Bazı hastalarda dokunmaya karşı aşırı hassasiyet gelişmekte olup özellikle geceleri şiddetli yanma tarif edebilirler. Ayaktaki küçük kasların sinirsel uyarımının azalması eklem ve bağ dokusu değişikliklerine yol açar, bu da ayağın biyomekanik yapısını değiştirerek ayak tabanı basıncını artırır. Yüksek basınca maruz kalan yerlerde ülserasyonlar gelişebilir. Ayakta önce şişlik, kızarıklık, ağrı sonrasında ise kemik ve eklem deformiteleriyle seyreden ve otonom nöropatinin de eşlik ettiği Charcot artropatisi gelişebilir.

Distal simetrik polinöropati (DSPN), hastanın işlevselliğini bozarak düşük bir yaşam kalitesine yol açar. Bu hastaların % 70'inde uyku bozukluğu, depresyon, anksiyete ve kötü iş verimliliği görülür (216). Özellikle yaşlı diyabetlilerde düşme ve kırık olasılığındaki 15 kat artışla ilişkili bulunmuştur (217). Amputasyona yol açan ayak ülseri DSPN'in en ciddi ve olumsuz etkilerinden biridir. Ayak ülserleri diyabetik hastalarda erken mortalite için güçlü bir belirleyicidir ve neredeyse tüm amputasyonlardan önce gelir (218).

2.9.4.3.2. Otonom Nöropati

Uzun süreli diyabet hastalarında meydana gelen ve tutulum yerine göre kardiyovasküler, gastrointestinal, ürogenital, sudomotor, pupiller disfonksiyona

neden olup hipoglisemi durumun da farkında olmama haline yol açan bir tablodur. Her anormalliğe özgül tedavi uygulanması gerekir.

Kardiyak otonomik nöropati, erken kardiyak aritmi, sessiz miyokardiyal enfarktüsler ve erken mortalite ile ilişkisi nedeniyle otonomik nöropatilerin klinik açıdan en önemlisidir. Çok erken aşamalarda, kardiyak otonom nöropati genelde asemptomatiktir, sadece nefes alırken veya ayakta dururken bulgu verir. Daha sonraki dönemde ise istirahat taşikardisi ve yatar pozisyonundan ayakta durma pozisyonuna geçerken sistolikte 20 mm Hg'den veya diyastolik basınçta 10 mm Hg'den daha fazla bir azalma olarak tanımlanan ortostatik hipotansiyon gerçekleşir (214).

Otonom nöropatinin gastrointestinal sistem tutulumuna bağlı olarak bulantı, kusma, yemek sonrası dolgunluk, reflü, konstipasyon, diyare ve fekal inkontinans ortaya çıkabilir. Gastroparezi ile en sık ilişkili sistemik hastalık diyabetes mellitustur. Diyabetes mellitus hastalarında popülasyon temelli çalışmalarda hastaların % 11-18'inde üst gastrointestinal semptomlar bildirilmiştir (219,220). Gastroparezi semptomları T1DM'li hastalarda T2DM'li hastalara göre daha belirgindir (221). Diyabetin gastrointestinal komplikasyonları tipik olarak beş yıldan fazla süredir bozukluğu olan hastalarda görülür. Hiperglisemi (kan şekeri > 200 mg / dL) ayrıca mide boşalmasının gecikmesine katkıda bulunabilir. Kötü kontrollü diyabetle ilişkili akut hiperglisemi tipik olarak mide boşalması üzerinde geri dönüşebilen bir etkiye sahiptir, ancak kronik hiperglisemi artmış nöropati riski ile ilişkili olarak kalıcı semptomlara yol açabilir.

Diyabetik genitoüriner otonom nöropati, mesane disfonksiyonu, retrograd ejakülasyon, erektil disfonksiyon ve disparuni dahil olmak üzere birçok sendromdan sorumludur. Diyabetik mesane disfonksiyonuna bağlı olarak mesanenin tam boşaltılamaması, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarına, taşma tipi üriner inkontinansa sebep olabilir. Cinsel işlev bozukluğu diyabetli kadınlarda diyabetsiz kadınlara göre daha yaygındır (222). Erkeklerde nöropatiye bağlı olarak erektil disfonksiyon görülmekte olup süreklilik göstermesi nedeniyle psikojenik olandan farklılık gösterir. Erektil disfonksiyon kardiyovasküler hastalık gelişimi ile ilişkilidir (223). Yine erkeklerde görülen retrograd ejakülasyon infertiliteye yol açması nedeniyle önemli bir sorunu teşkil edebilir.

2.9.4.3.3. Mononöropatiler

Diyabetle ilişkili kraniyal ve periferik olmak üzere iki tip mononöropati vardır. En yaygın kraniyal mononöropatiler, özellikle kraniyal sinir III (okülomotor), VI (abduşens) ve IV (troklear) olmak üzere ekstraoküler kasları innerve eden sinirlerde görülür. Diyabetik oftalmoplejili hastalarda tipik olarak tek taraflı ağrı, pitoz ve diplopi gözlenir. Diyabetik hastalarda en sık görülen periferik mononöropati, bilekte medyan mononöropatidir. Dirsekte veya daha az sıklıkla bilekte Ulnar mononöropati de görülebilir. Alt ekstremitelerde peroneal mononöropatiler, diyabetin iyi bilinen bir komplikasyonu olup peroneal palsy ayak düşmesine neden olabilir.

Aynı hastada farklı zamanlarda birden fazla periferik sinir tutularak çoklu mononöropatiler meydana gelir, buna mononöritis mülipleks adı verilir. Hastanın hikayesi alındığında, farklı sinirlerin farklı zamanlarda tutulmasıyla klinik tablonun geliştiği anlaşılabılır.

Tarama ve Önleme: Diyabetli tüm hastalar, T2DM tanısı sırasında ve T1DMt tanısından beş yıl sonra polinöropati açısından taramalıdır. İlk taramadan sonra, polinöropatisi olmayan T2DM veya T1DM tanılı tüm hastalar, nöropatinin gelişimi açısından en az yılda bir kez taramalıdır. Taramada, hastanın geçmişi ve şikayetleri sorgulanır. Sonrasında küçük sinir lifi fonksiyonunun değerlendirilmesi amacıyla iğne batırılır. Proprioepsiyon (eklem pozisyonu hissi) testi için 128 Hertz (Hz) ayar çatallı diyapozon ile titreşim verilebilir. Hafif dokunma algısı için distal baş parmağının dorsal tarafında 10 g monofilament ile test uygulanabilir. Ayak bileğinde derin tendon reflekslerine bakarak büyük sinir lifi fonksiyonunun değerlendirilebilir. ADA, bir veya daha fazla basit tarama testi kullanılmasını önermektedir(175) Elektrodiagnostik çalışmaların kullanımı, diyabetik polinöropatinin rutin tanısı için endike değildir, ancak klinik özellikler atipik olduğunda veya tanı net olmadığında yardımcı olabilir (214)

Diyabetik nöropatili hastalarda mutlaka sıkı glisemik kontrol sağlanmalıdır. Bunun dışında diyabetik nöropati ile birlikte vasküler risk faktörleri yer alabileceği için, dislipidemi ve hipertansiyon tedavi edilmelidir, hastalar sigara içilmesinden ve aşırı alkol tüketiminden kaçınmalıdır (224). Asemptomatik olanlar da dahil olmak

üzere tüm polinöropatili hastalar ayak bakımı eğitimi almalıdır. Hastalar ayak bakımını ihmal etmemelidir ve her gün ayaklarını dikkatle incelemelidir (225).

Tedavi: Genel olarak, distal simetrik polinöropati tedavisinde üç sınıf tedavi etkili görünmektedir: Voltaj geçişli $\alpha 2\delta$ ligandları (pregabalin, gabapentin), serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri (duloksetin, venlafaksin) ve sekonder amin trisiklik antidepresanlar (amitriptilin, nortriptilin, nortriptilin, desipramin). Bu üç sınıftan birinden bir ilaçla başlanabilir ve başlanan bu ilacın terapötik dozu yan etkiler de dikkate alınarak en üst düzeye çıkarılabilir. Eğer tam olmasa da bir miktar klinik fayda varsa, farklı bir ilaç sınıfından ikinci bir ajan eklenmelidir. Eklenen ajanlar bilinen maksimum terapötik doza yavaş yavaş titre edilir. Metabolik kontrol, kombinasyon tedavisi ve egzersizle ağrı kontrolü elde etmeyen hastalar için bazı tedaviler eklenebilir.

Alfa-lipoik asit, mevcut tedaviye ek olarak günde 600 mg'lık bir dozda kullanılan bir antioksidandır (226). Bir diğer seçenek olan kapsaisin, substans P üzerinde etki gösteren ayaklara topikal olarak günde dört kez uygulanan doğal bir maddedir (227). Benzer şekilde, küçük çalışmalarda ağrılı bölgelere uygulanan lokal lidokainin ağrıyı iyileştirdiği bildirilmiştir (228).

2.9.4.4. Diyabetik Kalp Hastalığı

Diyabet, kardiyovasküler hastalıklar için çok önemli bir risk faktörüdür. Diyabetik bireylerde hem kalp hastalığı hem de hipertansiyon, kapak hastalığı, kardiyomiyopati, kalp yetmezliği ve inme gibi diğer kardiyovasküler hastalık formları artar. Kardiyovasküler hastalıklar için hipertansiyon, dislipidemi, obezite, insülin direnci gibi risk faktörleri diyabetle birlikte ortaya çıkabilir. Diyabetik olmayan hastalarda olduğu gibi, bu risk faktörleri bağımsız olarak kardiyovasküler mortaliteyi öngörmektedir. Bununla birlikte, bir veya daha fazla eşlik eden risk faktörünün varlığında, diyabete bağlı kardiyovasküler ölüm oranı daha da artmakta olup diyabetin diğer risk faktörleriyle sinerjik etkileşime girdiği görülmektedir (229).

Framingham çalışmasında 20 yıllık takipler sonrasında diyabetik hastalarda aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişme oranının, diyabetik olmayanlara göre 2–3 kat arttığı izlenmiştir (230). UKPDS ise yeni teşhis edilen T2DM'li hastalarda, yüksek LDL kolesterol seviyeleri, düşük HDL kolesterol konsantrasyonları, yüksek

HbA1c seviyeleri, mevcut sigara öyküsü, yüksek sistolik kan basıncı düzeyleri ile gelecekteki kardiyovasküler hastalık riskini ilişkili bulmuştur (231).

2.9.4.5. Periferik Arter Hastalığı

Arterlerde yaygın şekilde görülen ateroskleroza bağlı olarak alt ekstremitelerde tutulumu yol açarak kan akışını bozar. Periferik vasküler hastalığın bulguları impotans, intestinal anjina, klodikasyon ve ilerleyen dönemde ayakta gangren olabilir.

Periferik vasküler hastalık zemininde küçük travma ve nöropati gelişimi ayakta ülserasyona neden olabilir. Ülserasyon zemininde gelişecek yaralanmalar ve üzerine eklenen enfeksiyonlar kan dolaşım azlığının varlığında iskemik ülser ve amputasyon gelişmesine yol açar. Tüm bunlarla birlikte eşlik eden nöropatiye bağlı olarak hastalık sessiz seyredebilir ve ayak yaralarının varlığına rağmen hastalar daha geç doktora başvurabilirler. Bu hastalarda kan akımını azaltan sigara kullanımı, propranolol kullanımından kaçınılmalıdır. Optimal glisemi, tansiyon ve lipid kontrolleri sağlanmalıdır.

Dorsalis pedis veya posterior tibial nabzın alınamaması, iskeminin en basit ve en güvenilir göstergesi olabilir. Buna ek olarak ayak-brakiyal indeksinin, distal arterlerin Doppler dalga formları ile birlikte kullanılması, hangi hastaların daha fazla tanı müdahalesine ihtiyaç duyduğuna karar vermede yararlı olabilir (232)

2.9.5. Diyabetin Akut Komplikasyonları

2.9.5.1. Akut Hipoglisemi

Hipoglisemi özellikle T1DM’de daha yaygın olan, hayatı tehdit eden sonuçlara yol açabilen ancak tedavi edilebilir bir kan şekeri düşüklüğü durumudur. Hipoglisemi otonomik hiperaktivite ve nöroglükopenik semptomlara yol açar. Otonomik hiperaktiviteye bağlı en yaygın görülen semptomlar anksiyete, sinirlilik, çarpıntı, terleme, titremedir. Nöroglükopenik semptomlar arasında ise baş dönmesi, halsizlik, uyuşukluk, deliryum, konfüzyon ve düşük plazma glukoz konsantrasyonlarında nöbet ve koma bulunur (233). Glikoz seviyesi yükseldikten sonra epizotların büyük çoğunluğu tersine çevrilebilir ancak derin, uzun süreli, müdahale edilmemiş hipoglisemi hastada nadiren de olsa beyin ölümüne neden

olabilir. Beyin ölümü dışında nadir görülen ölümcül atakların genellikle ventriküler aritminin sonucu olduğu düşünülmektedir (234).

Amerikan Diyabet Akademisi, hipoglisemi için eşik değer olarak 70 mg/dL'yi belirtmiştir. Ancak kan glukozu bu değerin altına indiğinde her zaman semptom vermeyebilir. Kan glikozunun 70 mg/dL altına inmesi, hastayı klinik olarak önemli hipoglisemi geliştirme olasılığı konusunda uyarmalıdır. Hasta karbonhidrat alımı açısından uygun önlemleri almalı, glikoz seviyesinin tekrar ölçerek kan şekeri 70 mg/dL üzerine çıkana kadar araç kullanmak gibi kritik görevlerden kaçınmalıdır (235).

Uluslararası Hipoglisemi Çalışma Grubu ise ciddi, klinik olarak önemli biyokimyasal hipoglisemiye gösterecek düşük bir glikoz seviyesi için eşik değer olarak 54 mg/dL kullanılmasını önermiştir. Bu değer, fizyolojik şartlar altında diyabetik olmayan bireylerde nadiren ortaya çıkan ve bireyin acil ve uzun vadeli sonuçları nedeniyle kaçınılması gereken, kesin olarak düşük bir glikoz seviyesini tanımlar. Çalışma grubu aynı zamanda, glikoz düşürücü ilaçların klinik çalışmalarında hipoglisemi bildirilirken <54 mg/dL'lik bir glikoz seviyesi tespit sıklığının dahil edilmesini önermiştir (236).

Tip 2 DM'de hipoglisemi genellikle insülin, sülfonilüre veya meglitinid ile tedavi edilen hastalarda görülür. Hipoglisemi gelişiminde yaşlılık, yemeklerin düzensiz zamanlaması, yakın tarihli ciddi hipoglisemi öyküsü, ağır egzersiz, alkol alımı, kronik böbrek hastalığı ve malnutrisyon önemli risk faktörlerini oluşturur (235).

2.10. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres

Organizmada prooksidan ve antioksidan sistemler mevcuttur ve bu sistemler arasındaki denge sağlıklı bir yaşam için önemlidir. Oksijen insan yaşamı için çok önemli bir molekül olmasına karşın, oksijenle sürekli temas serbest radikal oluşmasına sebep olmaktadır. Serbest radikallerdeki artışa veya anti oksidan sistemdeki fonksiyon kaybına bağlı olarak oksidatif stres oluşabilmektedir.

2.10.1. Serbest Radikaller

Serbest radikal, dış orbitalinde çiftlenmemiş bir veya daha fazla tek elektron taşıyan moleküllere verilen isimdir. Bu moleküllere oksidan moleküller veya reaktif oksijen partikülleri de denilmektedir. Aerobik organizmalarda normal oksijen metabolizması sonucu açığa çıkan serbest oksijen radikalleri, yarı ömürleri çok kısa olmasına rağmen son derece reaktif olup başka moleküller ile çok kolayca elektron alışverişine girebilmektedirler. Girdikleri bu reaksiyonlar karşıdaki moleküllerin yapısının bozulmasına yol açmaktadır. Organizmada serbest radikallerin çoğu oksijen ve azot kaynaklıdır. Başlıca serbest radikaller; serbest oksijen kaynaklı olan süper oksit (SOR), hidroksil, peroksil, alkoksil, hidroksiperoksil ve azot kaynaklı nitrik oksit ve nitröz oksittir.

Serbest radikaller organizmada metabolik olaylar sırasında ve fagositer sistem tarafından fagositoz işlemleri sırasında oluşabilir. Egzojen olarak ise iyonize ve non-iyonize radyasyon maruziyeti, kemoterapötikler ve antibiyotikler gibi ilaçlar, sigara kullanımı, fizyolojik yaşlanma, hava kirliliği, sıcak ve soğuğa maruziyet, travma ve aromatik hidrokarbon içeren yiyeceklerin tüketilmesi sonucu oluşmaktadır.

Serbest radikaller arasında en reaktif olanı hidroksil ($\text{OH}^\cdot$) molekülüdür. Hidroksil molekülü biyolojik moleküllere en kuvvetli atak yapan ve hidrojen peroksit (H_2O_2) varlığında, demir ve bakır gibi geçiş metalleri varlığında oluşan radikallerdir. Bu reaksiyon ilk defa 1894 yılında Fenton tarafından gözlenmiş olup günümüzde Fenton reaksiyonu olarak adlandırılmaktadır.

Serbest radikaller başta lipidler olmak üzere proteinler, nükleik asitler, karbonhidrat ve enzimler gibi tüm önemli yapılara etki edebilmektedirler (237).

2.10.1.1. Lipidlere Etkisi

Serbest radikallerin etkilerine karşı en hassas yapı taşları lipidlerdir. Serbest radikallerin hücre zarlarındaki kolesterol ve yağ asitleri ile etkileşimlerine bağlı olarak, lipidperoksidasyonu uyarılmaktadır. Serbest radikallerin sebep olduğu lipid peroksidasyonuna "nonenzimatik lipid peroksidasyonu" denir.

Lipid peroksitlerinin konsantrasyonları arttıkça, membranların akışkanlıkları azalır, transport sistemi etkilenir, hücre içi ve dışı iyon dengeleri bozulurak, kalsiyum gibi iyonların hücre içine geçişi kolaylaşır ve proteazlar aktif hale gelerek hücrede

hasarlanma meydana gelmektedir. Lipid peroksidasyonunun son ürünü olarak malondialdehid (MDA) gibi reaktif aldehytler meydana gelir ve indirekt olarak diğerk hücre bileşenlerine zarar verir. Oluşan aldehytler hücre membranlarından geçerek, DNA yapısındaki bazlarla reaksiyona girer. Sonuç olarak da mutajen, karsinojen, genotoksik etkiler gösterir. Böylece doku hasarına ve birçok hastalığa neden olabilmektedirler (238).

2.10.1.2. Proteinlere Etkisi

Proteinler serbest radikallere karşı lipidlere göre daha az hassastırlar. Proteinlerin serbest radikal harabiyetinden etkilenme derecesi aminoasit içeriklerine bağlıdır. Peptid bağları, prolin ve lizin gibi amino asitler ve doymamış bağ ve kükürt içeren triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metiyonin, sistein gibi amino asitlere sahip proteinler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenirler. Hemoglobin gibi hem proteinlerinin de serbest radikaller ile etkileşimlerine bağlı olarak methemoglobin oluşabilir. İmmünoglobülin G (IgG) ve albümin gibi proteinlerle serbest radikallerin etkileşimine bağlı olarak ise işlevsel kayıplar meydana gelebilir (237).

2.10.1.3. Nükleik Asitlere Etkisi

Serbest radikallerin etkisine bağlı olarak pürin ve pirimidinde parçalanma, DNA desaturasyonu, zincir kırılmaları, hücre mutasyonu ve ölümüne yol açabilmektedirler. Hidroksil radikalının ($\text{OH}^\cdot$), nükleik asitlerle reaksiyonuna bağlı olarak yapısal değişiklikler meydana gelebilmektedir. Otoimmün bir hastalık olan sistemik lupus eritematozusta (SLE) süperoksite ($\text{O}_2^\cdot$) maruz kalan DNA moleküllerinin daha fazla antijenik özellik göstermesi önem arz etmekte olup, bu hastalarda dolaşımda anti-DNA antikorları bulunmaktadır (237,239).

2.10.1.4. Karbonhidratlara Etkisi

Serbest radikallerin karbonhidratlara etkisiyle meydana gelen son ürünler bazı patolojik süreçlerde rol oynarlar. Glukoz gibi monosakkaritlerin oksidasyonuna bağlı olarak hidrojen peroksit, aldehyt ve oksaldehyt gibi son ürünler oluşur ve hücresel hasarlanma gelişir. Yapılan bir çalışmada hidroksil radikaline karşı disakkaritlerin, monosakkaritlere göre daha aktif ve daha az hasar gördüğü gösterilmiştir (240).

2.10.2. Antioksidanlar

Canlı hücrelerde bulunan protein, lipid, karbonhidrat ve DNA gibi okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu önleyen, serbest radikallerin oluşumunu sınırlayan, oluşan serbest radikalleri ortadan kaldıran, serbest radikallerin oluşturduğu hasarı tamir eden moleküllere antioksidanlar ve bu sisteme de antioksidan sistem adı verilir. Antioksidan sistem içerisinde enzimler, suda çözünen serbest radikal bağlayıcıları, yağda çözünen serbest radikal bağlayıcıları ve metal iyonlarını bağlayan proteinleri bulundurur. Antioksidanlar Tablo 2.2’de gösterilmiştir (237).

Tablo 2. 2. Antioksidan sistem

Yağda Çözünen Serbest Radikal Bağlayıcılar	Suda Çözünen Serbest Radikal Bağlayıcılar	Enzimler	Metal İyonlarını Bağlayan Proteinler
E vitamini	Glutasyon	Süperoksit dismutaz	Ferritin
Beta Karoten	C vitamini	Katalaz	Transferrin
Bilirubin	Ürik asit	Glutasyon peroksidaz	Haptoglobulin
Ubikinol		Glutasyon redüktaz	Seruloplazmin
Flavonoidler		Glutasyon transferaz	Albümin

Unutulmamalıdır ki belirli bir düzeye kadar artan oksidan moleküle karşı vücutta antioksidan moleküller yine belirli bir miktar artırılabilir. Böylece sağlıklı bir organizmada oksidanlar ve antioksidanlar denge halinde bulunmaktadır (241).

Oksidatif stres kardiyovasküler hastalıklar, akut ve kronik böbrek hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, primer biliyer siroz, kolanjit, osteoartrit, nörodejeneratif hastalıklar, makuler dejenerasyon ve kanser gibi çeşitli akut ve kronik patolojik süreçlerde rol oynamaktadır (242). Obezite, diyabet, hipertansiyon ve ateroskleroz gibi kardiyovasküler risk faktörleri IL-1, IL-6, IL-8 ve artmış hücresel yaşlanmanın aracılık ettiği inflamatuvar durumlarla ilişkili bulunmuştur (243). Yaşlanma ile oksidatif stres ve inflamasyonun birbirleriyle ilişkili olduğunu savunan görüşler vardır. Bir teoriye göre yaşlanma, özellikle sinir, endokrin ve bağışıklık sistemleri gibi düzenleyici sistemleri etkileyen kronik oksidatif stres nedeniyle homeostazis kaybıdır. Bağışıklık sisteminin aktivasyonuna bağlı olarak kronik oksidatif stres ve inflamasyonun birbirini tetiklemesi ile yaşlanma süreci içerisinde morbidite ve mortalitenin arttığı bir kısır döngülü inflamatuvar duruma neden olmaktadır (244).

2.11. Diyabet ve Oksidatif Stres

Oksidatif stres oksijen radikallerinin üretimi yoluyla insülin direnci, β hücre disfonksiyonu, bozulmuş glikoz toleransı ve T2DM gelişiminde rol oynamaktadır. Diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarının gelişmesinde ve ilerlemesinde de oksidatif stresin katkısı mevcuttur. Artan hücre içi glukoz, hücrenin onları nötralize edecek olan antioksidan kapasitesini aşıp serbest oksijen radikalleri üretiminin artmasına yol açar. Aşırı beslenme ve hareketsiz bir yaşam tarzı, kanda yüksek miktarda glukoz ve yağ asidine yol açarak serbest oksijen radikalleri üretimine sebep olur. Glukozun plazma proteinleri ile reaksiyonu, ileri glikasyon son ürünleri oluşturur ve serbest radikal üretimini tetikleyerek nitrik oksit üretiminin azalmasına, artmış inflamasyon markerları üretimine ve lipoproteinlerin modifikasyonuna yol açan bir dizi reaksiyon gerçekleşmesine yol açar. Kan glukozundaki dalgalanmalar bu reaksiyonları şiddetlendirip mikro ve makrovasküler komplikasyon gelişmesi riskini artırabildiğinden diyabetiklerde açlık ve postprandiyal hipergliseminin agresif tedavisi önemlidir (8). Oksidatif stres, T2DM'li hastalarda kardiyovasküler komplikasyonlara yol açan protrombotik reaksiyonlara da sebep olmaktadır (245).

Hipergliseminin toksik etkiler ürettiği moleküler mekanizma olarak doku proteinlerinin glikasyonu önemli görünmektedir. Glikozun uzun ömürlü proteinlere, lipidlere veya nükleik asitlere enzimatik olmayan şekilde bağlanması, kararlı Amadori erken glikozillenmiş ürünlerin oluşmasına yol açar. Bunlar, bir dizi ilave yeniden düzenleme, dehidrasyon ve fragmentasyon reaksiyonu geçirerek stabil ileri glikasyon son ürünleri (AGE) oluşumunu tetikler. Bir dizi farklı biyokimyasal reaksiyon, N- karboksimetil lizin (CML), pentosidin, pirolin ve glioksal lizin dahil olmak üzere 20'den fazla tanımlanmış çoklu heterojen AGE üretmektedir (246). Bu ürünlerin miktarları hiperglisemi düzeltilse bile normale dönmekte ve proteinin ömrü boyunca sürekli olarak birikmektedir. Hiperglisemi AGE oluşumunu artırır ve bu nedenle diyabetes mellituslu hastalar sağlıklı deneklerden daha fazla AGE'ye sahiptir. Protein ve hücre dışı matrisin fonksiyonel özellikleri üzerindeki etkiler yoluyla, AGE, diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarına katkıda bulunabilir (8). Dolaşımdaki AGE'lerin ölçümü, diyabetin komplikasyonlarını izlemek için bir biyobelirteç olarak da kullanılmaktadır. Bununla birlikte, AGE'lerin farklı yapıları, bileşimi, standardizasyon güçlükleri gibi test zorlukları mevcuttur (247).

Heterojen AGE'ler hücre içi sinyalleme için AGE reseptörünü (RAGE) aktive ederek oksidatif stresin artmasına, büyüme faktörleri ve proinflatuar sitokinlerin üretilmesine neden olur. AGE reseptörleri (RAGE) endotelial hücreler, vasküler düz kas hücreleri ve makrofajlar dahil olmak üzere birçok farklı doku ve hücre tipinde eksprese edilir. AGE'lerin RAGE'ye bağlanması, NF- κ B'yi aktive ederek hücre içi serbest oksidasyon ürünleri üretimine yol açar. NF- κ B'nin aktivasyonunun bir sonucu olarak TNF-alfa, interleokinler (IL) 1, 6, 8 ve 18 ile interferon- γ dahil olmak üzere çeşitli sitokinlerin ekspresyonu artar (3). AGE yolunun aktivasyonu gen transkripsiyonunun düzenlenmesini değiştiren hücrelere, matris ile diğer hücreler ve kan proteinleri arasındaki sinyale zarar verebilir (248).

Serbest oksijen radikallerinden süperoksit anyonları yüksek konsantrasyonda mevcut olduğunda, güçlü oksitleyici peroksinitriti oluşturmak için NO ile hızla reaksiyona girerek endoteliumda NO mevcudiyetinde azalmaya ve endotelial hücreler için toksik olan peroksinitrit gelişmesine neden olur. Peroksinitrit, toksik etkisini proteinlerin oksidasyonu, lipid peroksidasyonunun başlaması ve

aminoasitlerin nitrasyonu yoluyla gösterir (249). Hiperglisemiye bağlı süperoksit anyonlarının üretiminin bir başka sonucu da endotel NOS'un inhibisyonu, NO oluşumunu azaltması ve NO eksikliğine katkıda bulunmasıdır (250). NO düzeylerindeki bu azalmanın nihai sonucu, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara yol açan kusurlu endotel bağımlı vazodilatasyondur.

2.12. Toplam antioksidan durum

Vücutta antioksidan savunma sistemlerinin fonksiyonunu araştırmak için biyolojik materyallerde çeşitli antioksidanların aktiviteleri veya konsantrasyonları enzim olan ve enzim olmayan çeşitli yöntemlerle ölçülmektedir. Tüm aktif antioksidanları ölçmek mümkün olmadığından insan örneklerinde global olarak anti oksidan kapasiteyi değerlendirme kavramı öne çıkmıştır. Bu kavramdan yola çıkarak TAS kiti geliştirilmiştir (251).

2.13. Toplam oksidan durum

Oksidatif stres düzeyini ölçmek için yapılacak araştırmalarda serbest radikallerin düzeyi araştırılmaktadır. Serbest radikaller son derece reaktif ve kısa ömürlüdürler. Bu yüzden direkt olarak ölçülmeleri zordur. Tüm aktif oksidanları tek tek ölçmek mümkün olmadığından insan örneklerinde global olarak oksidan kapasiteyi değerlendirme kavramı öne çıkmıştır. Bu kavramdan yola çıkarak TOS kiti geliştirilmiştir (252).

3. GEREÇ-YÖNTEM

Çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi (BAİBÜ) Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 09.03.2017 tarih ve 2017/18-76 sayılı onayı alındı. BAİBÜ Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğince takip edilen DM tanısı almış ve optimal kan şekeri takibi sağlanamamış 18-65 yaş arası 96 hasta kontrolsüz DM grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu ise yine BAİBÜ Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğince takip edilen; yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ) yönünden hasta grubuyla benzer özelliklere sahip DM tanısı almış ve optimal kan şekeri takibi sağlanmış 43 kişiden oluşturuldu. Hasta ve kontrol grubuna çalışma hakkında bilgi verildi ve onamları alınarak kişiler çalışmaya dahil edildi.

3.1. Çalışmaya Almama Ölçütleri

Diabetes Mellitusla birlikte aktif enfeksiyon, malignite, gebelik varlığı ve 18 yaş altı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. Anket Uygulaması

Hasta ve kontrol grubuna anket uygulandı. Ankette hastalara diyabetik diyet uygulayıp uygulamadıkları, egzersiz yapıp yapmadıkları, kan şekeri ve HbA1c hedefi bilip bilmedikleri, diyabet eğitimi alıp almadıkları sorularak kaydedildi. Diyabet tanısından itibaren geçen süre, diyabete eşlik eden hastalıklar, diyabetin akut ve kronik komplikasyonları öyküleri, hastaların kullandığı tüm ilaçlar, tedaviye uyup uymadıkları ve tedaviye uymuyorlarsa ne sıklıkta uymadıkları sorgulanarak not edildi.

3.3. Antropometrik Ölçümler

Hastaların antropometrik ölçümleri hata oranını azaltmak için aynı araştırmacı tarafından yapıldı. Boyları ayakkabıları çıkarılarak, ağırlıkları ceket ve üstteki fazla giysiler çıktıktan sonra standart baskül ve boy ölçer yardımı ile ölçüldü. VKİ, hastaların boy ve kiloları ölçülerek kilogram birimi üzerinden vücut ağırlığının metre biriminden boyun karesine bölünmesi ile hesaplandı.

3.4. Kan Basıncı Ölçümü

Hastaların kan basıncı sfingomanometre ve stetoskop yardımıyla oskültasyon yöntemi ile ölçüldü. Hastaların kan basıncı ölçümü öncesindeki 30 dakikalık süre içinde sigara, çay veya kahve içmemiş, kafein almamış ve yemek yememiş olmasına dikkat edildi. Sıcak veya soğuk olmayan muayene odasında, hastalar en az 5 dakika istirahat ettikten sonra kan basıncı ölçümüne başlandı. Hastalar sırtını arkalıklı ve oturumu rahat sandalyeye yaslayarak oturtuldu ve tansiyon ölçülecek kolu çıplak hale getirildi. Manşon kalp düzeyinde duracak şekilde sarılarak hastanın kolu desteklendi. Ölçüm için manşonun kesesi brakial arter üzerine yerleştirilerek radial nabızın kaybolduğu düzeyin 20-30 mmHg üstüne kadar manşonu şişirildi. Stetoskop brakial arter üzerine yerleştirilerek kontrol valvi açılarak saniyede 2-4 mmHg hızla indirildi. Oskültasyon yöntemi ile ölçüm yapılarak manşonun basıncı azaltılmaya başladıktan sonra sesin ilk duyulduğu anda (Korotkoff faz 1) okunan değer sistolik basınç; sesin artık işitilmez olduğu anda okunan değer ise (Korotkoff faz 5) diyastolik kan basıncı olarak kabul edildi. Diyastolik basınç çok düşük ise seslerin hafiflemeye başladığı düzey (Korotkoff faz 4) diyastolik basınç olarak kabul edildi. Ölçümler arada ikişer dakika bırakılmak suretiyle en az iki defa yapıldı ve bulunan sonuçların ortalaması alındı. Eğer iki değer arasındaki fark 5 mmHg'dan fazlaysa daha başka ölçümler de yapılarak bunların sonuçlarının ortalaması alındı. Tüm bunların sonucunda sistolik ve diyastolik kan basınçları kaydedildi

3.5. Nabız Ölçümü

Nabız ölçümü öncesi hastalar 5-10 dakika dinlendikten sonra oturur pozisyonda sakin bir durumda ölçümler yapıldı. Sağ elin 2 ve 3. parmakları, hastanın sol elinin bilek kısmındaki atardamar üzerine yerleştirilerek, 1 dakika boyunca parmağa gelen vuruları sayarak yapıldı. Ölçümler atım/dakika olarak kaydedildi.

3.6. Bel Çevresi Ölçümü

Hastaların bel çevresi elastik olmayan mezura ile hastalar ayakta iken üzerlerinde ince giysilerle dik olarak dururken normal bir ekspiryum sonrası spina

iliaka anterior superior ile en alt kaburgayı birleştiren çizginin ortasından ve belin en geniş olduğu hattan ölçüldü. Ölçümler santimetre (cm) cinsinden kaydedildi.

3.7. Biyokimyasal parametrelerin ölçümü

Çalışmaya katılan hastaların İç Hastalıkları polikliniğinde muayeneleri sonrasında rutin olarak serumdan hemogram (CBC), HbA1c, Glukoz, AST, ALT, total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol, LDL kolesterol, albümin, total protein, kreatinin, eGFR, üre, ürik asit, C- reaktif protein (CRP), Na, K, Cl, Vitamin B12, Folik asit, Ferritin, tiroid stimulan hormon (TSH) testleri ve idrarda spot idrar protein ile spot kreatinin analizleri istendi.

Kan alma işlemi 10-12 saatlik bir gece açlığından sonra antekübital venden hemogram ve HbA1c için bir adet 3 mL BD Vacutainer Blood Collection K₃EDTA tüp (Becton Dickinson, Plymouth, İngiltere), serum elde etmek için 5mL BD Vacutainer SST II Advance Plus Blood Collection Tubes jel seperatörlü tüp (Becton Dickinson, Plymouth, İngiltere) kullanılarak yapıldı. Rutin kontrolleri için istenen hemogram ve HbA1c testi için olan K₃EDTA'lı tüp aynı gün çalışıldı. Jelli biyokimya tüplerine alınan kan örnekleri 30-45 dakika bekletildikten sonra +4 °C de, 1250 G'de 15 dakika santrifüj edildi. Rutin biyokimyasal analizleri yapıldıktan sonra kalan serum kısmı sekonder ependorf tüplere ayrılıp çalışma gününe kadar -80°C sıcaklıkta saklandı. Hazırlanan serum örnekleri deney günü aşamalı olarak çözdürüldükten sonra vortekslendi. Tekrarlanan dondurma ve çözme işleminden kaçınıldı.

Hemogram, iki açıdan lazer ışığı saçılımı ve floresan sinyaller kullanarak hücreleri üç boyutlu incelemeye alan Abbott Cell-Dyn 3700 tam kan sayımı cihazı (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA) kullanılarak ölçüldü.

HbA1c Arkray Adams HA-8160 (Arkray, Inc., Kyoto, Japan) cihazında yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemiyle çalışıldı.

Serum glukoz düzeyi hekzokinaz, ALT ve AST düzeyi enzimatik NADH (piridoksal 5-fosfat içermeyen), total kolesterol düzeyi kolesterol oksidaz-esteraz-peroksidaz, trigliserid düzeyi enzimatik end point, HDL-Kolesterol düzeyi direkt ölçüm-polimer-polianyon yöntemi, albümin düzeyi bromkrezol yeşili yöntemi, total protein düzeyi end point biüret reaksiyonu, kreatinin düzeyi alkalik pikrat kinetik,

üre düzeyi üreaz, ürik asit düzeyi ürikaz kolorimetrik, CRP düzeyi immüntürbidimetrik yöntem kullanan Abbott ticari kitleri ile, Na, K, Cl testleri iyon selektif elektrot yöntemiyle Abbott Architect C8000 (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA) biyokimya otoanalizöründe ölçüldü. LDL- Kolesterol, Total Kolesterol – (HDL-Kolesterol+ VLDL Kolesterol) olan Friedewald formülü ile; eGFR, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD – EPI) formülü ile hesaplanmıştır (253,254).

İdrar proteini ve idrar kreatinini Abbott ticari kitlerle Abbott Architect C8000 biyokimya otoanalizöründe ölçüldü.

Serum vitamin B12, folik asit, ferritin, TSH düzeyi immünölçüm yöntemi kullanan Abbott ticari kitlerle Abbott Architect i2000SR (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA) cihazında ölçüldü.

3.8. TAS Analizi

Ölçüm Erel (2004)'in geliştirdiği metoda göre (251), Rel Assay Diagnostics Total Antioxidant Status kiti (Relassay, Turkey) kullanılarak numune ve ayıraçlar karıştırıldıktan 10 dakika sonra spektrofotometrede kinetik okuma yapılarak gerçekleştirildi. Numuneler Relassay kiti ile Abbott Architect C8000 biyokimya otoanalizöründe tam otomatik olarak çalışıldı. Metot; numunede bulunan antioksidanların, kullanılan ayıraçlardaki koyu yeşil renkli 2,2'-azinobis-3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit (ABTS+)'nin radikal katyonunu indirgeyerek ABTS molekülüne dönüştürmesi esasına dayanır. Numunede bulunan antioksidan miktarına bağlı olarak değişebilen, ABTS+ radikalinin ABTS'ye indirgenme oranı attıkça, koyu yeşil renk açılır. 660nm'de absorbansdaki değişim total antioksidan miktarıyla alakalıdır. Kitin kalibrasyonu E vitamini benzeri Trolox Equivalent adı verilen stabil antioksidan standardı ile yapılır. Ölçülen TAS düzeyleri mmol Trolox Eq/L olarak ifade edilmiştir.

3.9. TOS Analizi

Ölçüm Erel (2005)'in geliştirdiği metoda göre (252), Rel Assay Diagnostics Total Oxidant Status kiti kullanılarak numune ve ayıraçlar karıştırıldıktan 10 dakika sonra spektrofotometrede end-point okuma yapılarak gerçekleştirilmiştir. Numuneler

Abbott Architect C8000 biyokimya otoanalizöründe tam otomatik olarak çalışıldı. Metot; numunede bulunan oksidanların analizde kullanılan ayıraçtaki ferröz (Fe+2) iyon komplekslerini okside ederek ferrik (Fe+3) forma dönüştürme esasına dayanır. Oksidasyon reaksiyonu sonucu miktarı artan ferrik iyonlar, reaksiyonun asidik ortamında bulunan kromojen ile renkli bir kompleks oluştururlar. Oluşan rengin yoğunluğu numunede bulunan oksidan maddelerin toplam miktarına bağlı olarak değişmektedir. Bu değişimler spektrofotometrede 560 nm’de okuma yapılarak belirlenmiştir. Kitin kalibrasyonu hidrojen peroksit ile yapılır, sonuçlar litre başına düşen mikromol hidrojen peroksit ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eq/L}$) olarak verilir.

3.10. Verilerin İstatistiksel Analizi

Elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) yazılımı (SPSS 20.0 for Windows, IBM Co. Il, USA) kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi. Değişkenlerin gruplar arasında normal dağılım gösterip göstermediğini anlamak için Kolmogorov-Smirnov testi uygulandı. Normal dağılım gösteren verilerin analizinde bağımsız örneklem t testi kullanıldı ve veriler ortalama $\pm$ standard sapma şeklinde ifade edildi. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin analizinde Mann-Whitney U testi kullanıldı ve veriler ortanca (minimum-maksimum) şeklinde ifade edildi. Kategorik değişkenlerin analizinde ki-kare testi uygulandı ve veriler n (%) olarak ifade edildi. Çalışma değişkenlerinin birbiriyle korelasyonu Pearson korelasyon analizi testi ile incelendi. Sürekli değişkenler için ikili sınıflandırma sisteminde optimum kesim noktası araştırılırken Receiver Operating Characteristic (ROC) analizi tercih edildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ seviyesi belirlendi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda kötü kontrollü T2DM grubunda 96, iyi kontrollü T2DM grubunda ise 43 hasta yer aldı.

4.1. Demografik Veriler ve Antropometrik Ölçümler

Hastaların demografik verileri ve antropometrik verileri değerlendirildiğinde; yaş, cinsiyet, boy, kilo, VKİ, bel çevresi ortalamaları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0.05$). Diyabet süresi kötü kontrollü T2DM grubunda, iyi kontrollü T2DM grubuna kıyasla anlamlı derecede daha fazla izlendi ($p<0.01$).

Çalışma popülasyonunun demografik verileri ve antropometrik ölçüm sonuçları Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4. 1. Çalışma popülasyonunun Demografik verileri ve antropometrik ölçümleri

	Kötü kontrollü T2DM	İyi kontrollü T2DM	p
Yaş (yıl)	59.4 ± 11	58.4 ± 8.7	0.62
Cinsiyet, n (%)	38 erkek (32.6)	14 erkek (39.6)	0.43
	58 kadın (67.4)	29 kadın (60.4)	
Boy (cm)	161 ± 10	163 ± 8	0.37
Kilo (kg)	82.2 ± 16	85.4 ± 15.1	0.27
VKİ (kg/m ²)	31.8 ± 6	32.4 ± 5	0.57
Bel Çevresi (cm)	106.1 ± 12.1	106.4 ± 12.1	0.89
DM tanısından beri geçen süre (yıl)	10 (0-40)	4 (0-30)	0.001

Sonuçlar normal dağılım gösteren veriler için ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyen veriler için (minimum – maksimum) şeklinde verilmiştir. VKİ: Vücut kitle indeksi.

4.2. Tansiyon ve Nabız Verileri

Kötü ve iyi kontrollü T2DM grupları arasında sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve nabız değerleri açısından anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0.05$). Hastaların tansiyon ve nabız verileri Tablo 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4. 2. Çalışma popülasyonunun Tansiyon ve nabız verileri

	Kötü kontrollü T2DM	İyi kontrollü T2DM	p
Sistolik KB (mmHg)	130 (100-190)	130 (110- 210)	0.75
Diyastolik KB (mmHg)	80 (60- 130)	80 (60- 120)	0.52
Nabız (atım/dk)	79 (55- 113)	78 (64- 120)	0.44

Sonuçlar normal dağılım göstermeyen veriler için (minimum – maksimum) şeklinde verilmiştir. KB: Kan basıncı.

4.3. Metabolik Parametreler

Hastaların tetkik sonuçları içinden metabolik verileri karşılaştırıldığında glukoz ve HbA1c ortalamalarının gruplar arasında anlamlı olarak farklı olduğu gözlemlendi. (her ikisi için $p<0.001$). Kötü ve iyi kontrollü T2DM grupları arasında ürik asit, total kolesterol, trigliserid ve LDL açısından anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0.05$). HDL ortalamaları arasında ise iyi kontrollü T2DM grubunda, kötü kontrollü T2DM grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek izlendi ($p=0.037$).

Hastaların metabolik parametrelerini Tablo 4.3’te gösterilmiştir.

Tablo 4. 3. Çalışma popülasyonunun Metabolik Parametreleri

	Kötü kontrollü T2DM	İyi kontrollü T2DM	p
Glukoz (mg/dL)	169 (80- 580)	113 (55- 239)	0.001
HbA1c (%)	8.6 (7.1- 17.8)	6.4 (5.2- 6.9)	0.001
Ürik Asit (mg/dL)	4.8 (2.3- 9.5)	5 (2.3- 8.3)	0.26
TK (mg/dL)	195 ± 39.5	194 ± 40.2	0.81
TG (mg/dL)	141 (56- 1950)	130 (47- 304)	0.23
HDL (mg/dL)	46.4 (25.9- 82.3)	51.4 (27.8- 77)	0.037
LDL (mg/dL)	113.9 ± 31.6	113.8 ± 34.2	0.98

Sonuçlar normal dağılım gösteren veriler için ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyen veriler için (minimum – maksimum) şeklinde verilmiştir. HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, TK: Total kolesterol, TG: Trigliserid.

4.4. Böbrek Fonksiyon Testleri ve Elektrolitler

Hastaların tetkik sonuçları içinden böbrek fonksiyon testleri ve elektrolit düzeyleri karşılaştırıldığında kreatinin, eGFR, sodyum ve klor değerleri açısından iyi ve kötü kontrollü T2DM grupları arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0.05$). Kötü kontrollü diyabet grubunda, iyi kontrollü DM grubuna kıyasla üre ($p=0.02$) ve potasyum ($p=0.041$) düzeyi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı.

Kötü ve iyi kontrollü T2DM grupları arasında spot idrar protein ($p=0.90$), spot idrar kreatinin ($p=0.06$) ve spot idrar protein/kreatinin ($p=0.08$) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

Böbrek fonksiyon testleri ve elektrolit düzeyleri Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. 4. Böbrek fonksiyon testleri ve elektrolit düzeyleri

	Kötü kontrollü T2DM	İyi kontrollü T2DM	p
Üre (mg/dL)	4.2 (2.2- 12.2)	3.9 (1.1- 5.7)	0.002
Kreatinin (mg/dL)	0.84 (0.6- 1.8)	0.81 (0.6- 1.3)	0.27
eGFR (mL/dk/1,73m ²)	83 (31- 111)	86 (54- 123)	0.11
Sodyum (mmol/L)	141 (133- 147)	141 (135- 146)	0.09
Potasyum (mmol/L)	4.5 (3.4- 5.7)	4.4 (3.9- 5.5)	0.04
Klor (mmol/L)	104 (90- 112)	105 (98- 109)	0.13
Spot İdrar Protein (mg/L)	114 (7- 7134)	122 (46- 404)	0.90
Spot İdrar Kreatinin (mg/dL)	90 (17- 342)	105 (51- 216)	0.06
Spot İdrar Protein/Kreatinin	122 (8- 14801)	106 (45- 306)	0.08

Sonuçlar normal dağılım göstermeyen veriler için (minimum – maksimum) şeklinde verilmiştir. eGFR: Hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı

4.5. Karaciğer Fonksiyon Testleri

Hastaların tetkik sonuçları içinden karaciğer fonksiyon testleri, albümin ve protein düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında AST, ALT, albümin ve total protein ortalamaları arasında anlamlı farklılık izlenmedi (hepsi için $p>0.05$).

Çalışma gruplarının karaciğer fonksiyon testleri ölçüm sonuçları Tablo 4.5’te gösterilmiştir.

Tablo 4. 5. Karaciğer fonksiyon testleri

	Kötü kontrollü T2DM	İyi kontrollü T2DM	p
AST (U/L)	18 (9- 101)	18 (11- 42)	0.99
ALT (U/L)	19.5 (7- 136)	18 (5- 93)	0.34
Albümin (g/L)	44 (32- 53)	43.9 (39- 48)	0.98
TP (g/L)	73 (56- 84)	73 (67- 80)	0.54

Sonuçlar normal dağılım göstermeyen veriler için (minimum – maksimum) şeklinde verilmiştir. ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, TP: Total protein.

4.6. Hemogram Parametreleri

Hastaların tetkik sonuçları içinden tam kan değerleri karşılaştırıldığında her iki grup arasında hemoglobin, hematokrit, lökosit ve platelet düzeyleri arasında anlamlı farklılık izlenmedi (hepsi için $p>0.05$).

Hemogram parametreleri ölçüm sonuçları Tablo 4.6’da gösterilmiştir.

Tablo 4. 6. Hemogram parametreleri

	Kötü kontrollü T2DM	İyi kontrollü T2DM	p
Lökosit ($10^3/\mu\text{L}$)	7.4 (3.2- 14.4)	7.8 (4- 14.7)	0.16
Hemoglobin ($10^3/\mu\text{L}$)	13.8 (10.1- 18)	13.5 (10- 16.4)	0.21
Hematokrit (%)	42.1 (31.7- 51.4)	41.6 (30.8- 49.2)	0.23
Platelet ($10^3/\mu\text{L}$)	259 (68.1- 418)	262 (165- 435)	0.25

Sonuçlar normal dağılım göstermeyen veriler için (minimum – maksimum) şeklinde verilmiştir.

4.7. Anemi Parametreleri ve CRP

Hastaların tetkik sonuçları içinden anemi parametreleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (hepsi için $p>0.05$). Kötü kontrollü diyabet grubunda, regüle diyabete göre TSH düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek izlendi ($p=0.006$). Ayrıca, iyi ve kötü kontrollü T2DM grupları arasında CRP değerleri açısından fark bulunmadı ($p>0.05$).

Ferritin, vitamin B12, folat gibi anemi parametreleri ve CRP sonuçları Tablo 4.7’de gösterilmiştir.

Tablo 4. 7. Anemi parametreleri ve CRP düzeyleri

	Kötü kontrollü T2DM	İyi kontrollü T2DM	p
Ferritin (ng/mL)	48 (2- 599)	46.5 (3- 263)	0.43
B12 (pg/mL)	327 (8- 2000)	300 (145- 4006)	0.71
Folat (ng/mL)	8.6 (2.6- 16.4)	6.8 (3.3- 12.8)	0.07
TSH (μ IU/mL)	1.1 (0.19- 13.1)	0.73 (0.01- 5.34)	0.006
CRP (mg/L)	3.6 (0.1- 43.2)	3.3 (0.1- 79.8)	0.99

Sonuçlar normal dağılım göstermeyen veriler için (minimum – maksimum) şeklinde verilmiştir. CRP: C-reaktif protein, TSH: Tiroid stimulan hormon.

4.8. TAS-TOS Değerleri

İyi ve kötü kontrollü T2DM grupları arasında TAS ve TOS düzeyleri karşılaştırıldığında kötü kontrollü T2DM grubunda TAS düzeyinin iyi kontrollü T2DM grubuna göre düşük olduğu tespit edildi. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$).

Öte yandan TOS düzeyleri kötü kontrollü T2DM grubunda iyi kontrollü T2DM grubuna göre yüksekti ve aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.002$).

Hastaların TAS ve TOS sonuçları Tablo 4.8’de gösterilmiştir.

Tablo 4. 8. TAS ve TOS sonuçları

	Kötü kontrollü T2DM	İyi kontrollü T2DM	p
TAS (mmol Trolox Eq/L)	1.35 ± 0.18	1.46 ± 0.13	0.001
TOS (µmol H ₂ O ₂ Eq/L)	4.22 (2.23- 12.2)	3.9 (1.11- 5.69)	0.002

Sonuçlar normal dağılım gösteren veriler için ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyen veriler için (minimum – maksimum) şeklinde verilmiştir. TAS: Total antioksidan status, TOS: Total oksidan status.

4.9. Mikrovasküler Komplikasyonlar

Mikrovasküler komplikasyon açısından iki grubun karşılaştırılması Tablo 4.9’da gösterilmiştir.

Kötü kontrollü DM grubunda, regüle DM’ye göre mikrovasküler komplikasyon varlığı istatistiksel olarak anlamlı yüksek izlendi (p=0.03).

Tablo 4. 9. Mikrovasküler komplikasyon varlığı

Mikrovasküler Komplikasyon	Kötü kontrollü T2DM	İyi kontrollü T2DM	p
Var (n (%))	46 (47.9)	12 (27.9)	0.03
Yok (n (%))	50 (52.1)	31 (72.1)	

4.10. Makrovasküler Komplikasyonlar

Kötü kontrollü ve iyi kontrollü T2DM grupları arasında makrovasküler komplikasyon varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (p>0.05).

Makrovasküler komplikasyon açısından iki grubun karşılaştırılması Tablo 4.10'da gösterilmiştir.

Tablo 4. 10. Makrovasküler komplikasyon varlığı

Makrovasküler Komplikasyon	Kötü kontrollü T2DM	İyi kontrollü T2DM	p
Var (n (%))	17 (17.7)	6 (14)	0.58
Yok (n (%))	79 (82.3)	37 (86)	

4.11. Diyabetin Akut ve Kronik Komplikasyonları

Kötü ve iyi kontrollü T2DM grupları hipoglisemi, retinopati, nefropati, nöropati ve diyabetik ayak görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (hepsi için $p>0.05$).

Kontrolsüz ve regüle DM gruplarının akut ve kronik komplikasyonlar açısından karşılaştırılması Tablo 4.11'de gösterilmiştir.

Tablo 4. 11. Diyabetin Akut ve Kronik Komplikasyonları

	Kötü kontrollü T2DM	İyi kontrollü T2DM	p
Hipoglisemi (n (%))	34 (35.4)	11 (25.6)	0.25
Retinopati (n (%))	23 (24)	7 (16.3)	0.31
Nefropati (n (%))	12 (12.5)	3 (7)	0.33
Nöropati (n (%))	38 (39.6)	11 (25.6)	0.11
Diyabetik Ayak (n (%))	3 (3.1)	2 (4.7)	0.66

4.12. Yaşam Tarzı ve Farkındalık

İyi ve kötü kontrollü T2DM grupları arasında egzersiz yapma, HbA1c hedefi farkındalığı, kan şekeri hedefi farkındalığı ve tedaviye uyum açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (hepsi için $p>0.05$).

İyi kontrollü T2DM grubunda, kötü kontrollü T2DM grubuna göre diyet uyan ve diyabet eğitimi alan hastaların oranı kötü kontrollü T2DM grubuna kıyasla daha fazlaydı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (diyet uyumu için $p=0.01$ ve diyabet eğitimi için $p=0.03$).

Hastaların yaşam tarzı ve farkındalık ile ilgili anket sorularına verdikleri cevapların karşılaştırılması Tablo 4.12’de gösterilmiştir.

Tablo 4. 12. Yaşam tarzı ve farkındalık verileri

	Kötü kontrollü T2DM	İyi kontrollü T2DM	p
Diyet uyumu (n (%))	33 (34.4)	25 (58.1)	0.01
Egzersiz (n (%))	40 (41.7)	21 (48.8)	0.43
HbA1c hedefi bilme (n (%))	37 (38.5)	21 (48.8)	0.26
Kan şekeri hedefi bilme (n (%))	58 (60.4)	28 (65.1)	0.60
Diyabet eğitimi alma (n (%))	39 (40.6)	26 (60.5)	0.03
Tedaviye uyum (n (%))	76 (79.2)	34 (79.1)	0.10

4.13. TAS ve TOS Düzeyleri ile Açlık Kan Şekeri, HbA1c ve Diyabet Süresinin Korelasyonu

Pearson korelasyon analizinde TAS düzeyinin hem HbA1c ($r=-0.17$, $p=0.045$) hem de diyabet süresi ($r=-0.20$, $p=0.02$) ile anlamlı negatif korelasyona sahip olduğu görüldü. Öte yandan, serum TOS düzeyi ile hem açlık kan şekeri ($r=0.23$, $p=0.007$) hem de HbA1c ($r=0.34$, $p<0.001$) arasında anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu.

Hastaların TAS ve TOS düzeyleri ile açlık kan şekeri, HbA1c ve diyabet süresi arasındaki ilişki Tablo 4.13'te gösterilmiştir.

Tablo 4. 13. TAS ve TOS Düzeyleri ile Açlık Kan Şekeri, HbA1c ve Diyabet Süresinin İlişkisi

		AKŞ	HbA1c	Diyabet Süresi
TAS	r	0.12	0.17	0.20
	p	0.15	0.045	0.02
TOS	r	0.23	0.34	0.11
	p	0.007	0.001	0.22

TAS: Total antioksidan status, TOS: Total oksidan status.

4.14. Mikrovasküler Komplikasyon ile TAS ve TOS Düzeyleri Arasındaki İlişki

Hastalar mikrovasküler komplikasyonu olan ve olmayanlar olarak 2 gruba ayrıldığında, mikrovasküler komplikasyonu olanların TOS düzeyi ($4.81 \pm 1.63 \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eq/L}$) mikrovasküler komplikasyonu olmayan diyabetiklerin TOS düzeyine göre ($4.04 \pm 1.3 \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eq/L}$) daha yüksek olarak tespit edildi ($p=0.003$). Öte yandan mikrovasküler komplikasyonu olan ve olmayan hastalar arasında TAS düzeyleri açısından anlamlı istatistiksel fark bulunmamaktaydı ($p=0.39$).

Hastaların TAS ve TOS düzeyleri ile mikrovasküler komplikasyon varlığı arasındaki ilişki Tablo 4.14'te gösterilmiştir.

Tablo 4. 14. TAS ve TOS Düzeyleri ile Mikrovasküler Komplikasyon İlişkisi

Mikrovasküler komplikasyon	Var	Yok	p
TAS (mmol Trolox Eq/L)	1.37 ± 0.18	1.40 ± 0.16	0.39
TOS (μmol H ₂ O ₂ Eq/L)	4.81 ± 1.63	4.04 ± 1.3	0.003

TAS: Total antioksidan status, TOS: Total oksidan status.

4.15. Diyabetik Kontrolü Öngörmede TAS ve TOS Düzeyleri

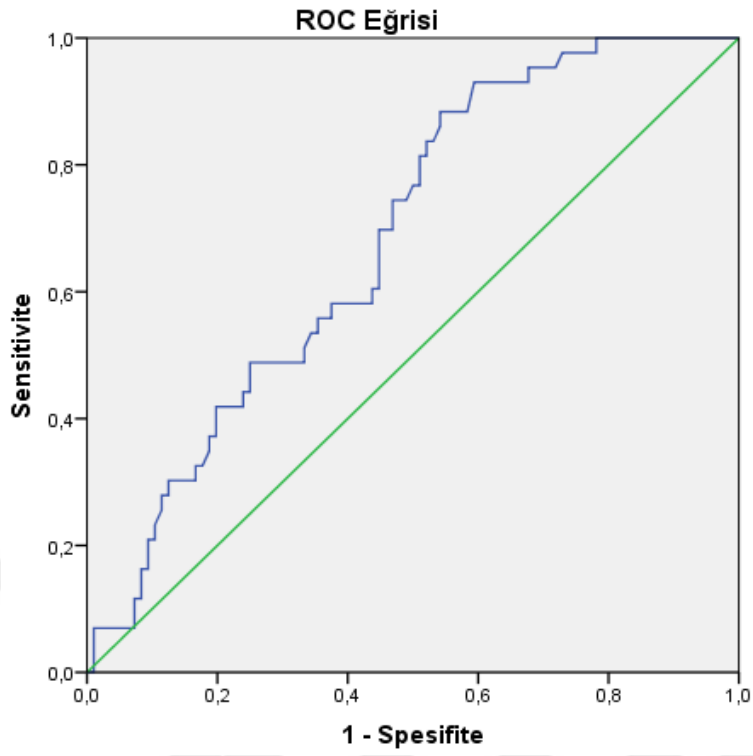
Yapılan ROC analizine göre TAS düzeyi 1.37 mmol Trolox Eq/L üzerinde olduğunda %74 sensitivite ve %53 spesifite ile iyi diyabetik kontrolü öngörmektedir (AUC:0.68, %95 CI 0.59-0.77, p=0.001). Ayrıca, TOS düzeyinin 3.97 μmol H₂O₂ Eq/L üzerinde olduğunda %60 sensitivite ve %53 spesifite ile kötü diyabetik kontrolü öngördüğü tespit edilmiştir (AUC:0.66, %95 CI 0.57-0.76, p=0.002).

Hastaların TAS ve TOS düzeyleri ROC analizi Tablo 4.15'te gösterilmiştir. TAS ve TOS ROC eğrileri Şekil 4.1 ve 4.2'de gösterilmiştir.

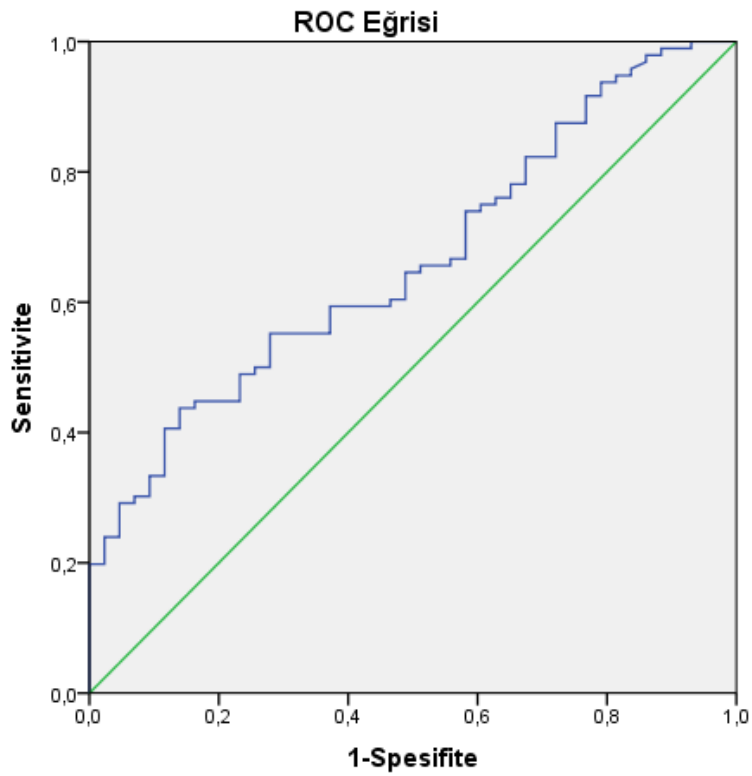
Tablo 4. 15. TAS ve TOS Düzeyleri ROC Analizi

	Düzye	Sensivite (%)	Spesifite (%)	AUC (95% CI)	p
TAS (mmol Trolox Eq/L)	1.37	74	53	0.68 (0.59-0.77)	0.001
TOS (μmol H ₂ O ₂ Eq/L)	3.97	60	53	0.66 (0.57-0.76)	0.002

AUC: Eğri altında kalan alan, TAS: Total antioksidan status, TOS: Total oksidan status.



Şekil 4. 1. TAS Düzeyi ROC Eğrisi



Şekil 4. 2. TOS Düzeyi ROC Eğrisi

5. TARTIŞMA

Bu çalışmamızdan çıkan ana sonuçlar şunlardır: (a) İyi kontrollü T2DM hastalarının TAS düzeyleri kötü kontrollü T2DM hastalarından anlamlı derecede yüksektir, (b) İyi kontrollü T2DM hastalarının TOS düzeyleri kötü kontrollü T2DM hastalarından anlamlı derecede düşüktür, (c) TAS düzeylerinin HbA1c ve diyabet süresi ile negatif korelasyonu, TOS düzeyinin ise açlık kan şekeri ve HbA1c düzeyleri ile anlamlı pozitif korelasyonu söz konusudur.

Çalışmamızın ana amacı iyi ve kötü kontrollü T2DM hastalarının genel özellikleri, alışkanlıkları, antropometrik verileri, metabolik parametreleri, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri ile diyet ve yaşam tarzı değişiklik önerilerine uyumlarının yanısıra oksidatif denge düzeylerini gösteren TAS ve TOS düzeylerinin de değerlendirilmesiydi. Bu sayede iyi ve kötü kontrollü T2DM hastalarında oksidatif stres dengesinin durumunu belirlemek bu dengenin göstergesi olan TAS ve TOS düzeylerinin diğer metabolik parametrelerle ilişkisini saptamak mümkündü. Sonuçta da hem TAS ve hem TOS düzeylerinin en önemli diyabet belirteçlerinden HbA1c ile sırasıyla negatif ve pozitif korelasyona sahip oldukları tespit edildi. Dahası, TAS diyabet süresi ile negatif, TOS da açlık kan glukozu düzeyi ile pozitif korelasyona da sahiptiler.

Vücudumuzda oksidan ve antioksidan sistemler bir denge halinde bulunmaktadır. En sade haliyle oksidatif sistemin aşırı aktif olması veya antioksidan sistemin görevini yeterince yerine getirememesi vücutta oksidatif strese yol açmaktadır. Vücut oksidatif stres tablosuna karşı antioksidan sistemde görevli pek çok mineral, protein, enzim ve vitamin ile karşı koymaya çalışmaktadır. Oksidatif hasarlanmada serbest oksijen radikalleri olarak adlandırılan pek çok ürün rol almakta olup; bunların protein, lipid, nükleik asitler ve karbonhidratlar ile etkileşimi hasara yol açmaktadır. Serbest oksijen radikalleri ve antioksidan sistemde görev yapan biyomoleküllerin tek tek ölçümü hem ölçüm yöntemleri açısından zordur hem de referans değerleri her metabolit için hastadan hastaya değişkenlik gösterebilmektedir. Aynı zamanda hastalarda biyomoleküllerin tek tek ölçümü maliyet açısından ciddi yük getirebilmektedir. Dr. Erel tarafından yeni bir kalorimetrik ölçüm tekniğiyle sırasıyla 2004 ve 2005 yılları içerisinde kullanıma sunulan TAS ve TOS kitleri bu anlamda önemli avantajlara sahiptir. TAS kiti sayesinde hastalarda genel anti oksidan

seviyeleri, TOS kiti sayesinde ise hastalarda genel oksidan seviyeleri ölçülebilmektedir. Bugün için sadece diyabette değil; malignite, romatoid artrit, kardiyovasküler hastalıklar, obezite, kronik böbrek yetmezliği, biliyer siroz, kronik obstruktif akciğer hastalığı, Alzheimer hastalığı ve yaşlanma süreçlerinde de oksidatif stres kavramı öne çıkmaktadır (242). Biz de çalışmamızda hem düşük TAS ve hem de yüksek TOS düzeylerinin kötü kontrollü T2DM vakalarıyla ilişkili olduğunu tespit ettik.

Diabetes mellitus insülin etkisindeki defektlere veya beta hücre disfonksiyonuna bağlı olarak gelişen kronik bir hastalıktır. Günümüzde diyabet hem hastalığın doğrudan etkileri hem de oluşturduğu komplikasyonlara bağlı olarak sağlık gündeminde ön sıralarda yer almaktadır. Bugün dünyanın pek çok bölgesinde oluşturduğu sonuçlarla toplum sağlığını ve ülkelerin sağlık ekonomilerini önemli ölçüde tehdit etmektedir. Hem hastalığın oluşumunun hem de oluşturduğu kronik komplikasyonların etiyopatogenezinin aydınlatılması gelinen noktada hayati öneme sahiptir. Bugün için üzerinde durulan önemli mekanizmalardan bir tanesi hem diyabetin oluşum sürecinde, hem de hastalık oluşuktan sonra meydana getirdiği kronik komplikasyonlarında oksidatif stres varlığıdır (8). Gerçekten de çalışmamızdaki T2DM hastaları mikrovasküler komplikasyonu olan ve olmayanlar olarak 2 gruba ayrıldığında, mikrovasküler komplikasyonu olanların TOS düzeyi mikrovasküler komplikasyonu olmayan diyabetiklerin TOS düzeyine göre anlamlı derecede yüksek saptandı.

Diyabetin indüklediği oksidatif stres tablosunu TAS ve TOS kiti ile sağlıklı hastalara kıyasla gösteren diğer çalışmalardan farklı olarak, biz kontrolsüz diyabetik bireylerde TAS ve TOS düzeyleri üzerinden regüle diyabetik bireylere göre artmış oksidatif stres tablosu izledik. Aynı zamanda kontrolsüz diyabetik seyirle birlikte artmış oksidatif stresin sebepleri ve sonuçlarını, sadece tek bir diyabet komplikasyonu veya tek bir biyokimyasal parametre üzerinden değil tüm akut ve kronik diyabet komplikasyonları, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, tam kan ve anemi parametreleri, kolesterol ve ürik asit düzeyleri gibi metabolik göstergeler, tanı anından itibaren geçen süre ile diyet ve yaşam tarzı üzerinden tartışmaya açtık. Çalışmamızda kontrolsüz diyabetik bireylerde TOS, Potasyum, Üre ve TSH düzeyleri ile mikrovasküler komplikasyon varlığı belirgin olarak regüle diyabete

göre yüksek izlendi. Kontrolsüz diyabetik bireylerde TAS, HDL düzeyi ile diyabetik diyet uyumu ve diyabetik eğitim alan hastaların varlığı belirgin olarak regüle diyabete göre düşük izlendi.

Vücut kitle endeksinin DM, hipertansiyon ve dislipidemi gibi metabolik hastalıklarda arttığı gösterilmiştir (255–257). Ancak her VKİ artmış hastanın diyabetli olmadığı ve her diyabetli hastanın da VKİ'si artmış olmadığı akılda tutulmalıdır. Artmış VKİ ve obezite, T2DM gelişiminde en önemli ve bağımsız risk faktörlerindendirler. Çalışmamızda da demografik verileri ve antropometrik ölçümleri arasında anlamlı fark bulunmayan iyi ve kötü kontrollü T2DM gruplarının VKİ değerleri de farklı değildi.

Tip 2 DM tanılı hastalarda ortalama VKİ Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan iki büyük epidemiyolojik çalışmadan SHIELD çalışmasında 27.8 kg/m² ve NHANES çalışmasında ise 27.9 kg/m² olarak saptanmıştır (257). Artmış VKİ'nin sadece diyabet gelişiminde rolü olmayıp, diyabet geliştikten sonra oluşan komorbiditelere de katkısı bulunduğu bilinmektedir (258). Gray ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada artmış VKİ ile kardiyovasküler, serebrovasküler, renal, alt ekstremit ve oküler komplikasyon sıklığının arttığı izlenmiştir (258,259). Türk hasta popülasyonunda yapılan TEMD Obezite Çalışması'nda ise T2DM'li hastaların sadece %10'unda normal vücut kitle indeksi (VKİ) bulunurken, diğerleri aşırı kilodan (%31) veya obeziteden (%59) etkilenmiş olarak rapor edilmiştir. Yüksek VKİ düzeyleri ile zayıf metabolik kontrol veya mikrovasküler komplikasyonların varlığı arasında önemli ilişki vardır (260). Dolayısıyla klavuzlar diyabetik hastaların kontrolleri sırasında kilo ve boy ölçümü yapılarak VKİ'lerinin hesaplanmasını, VKİ artmış bulunan (>25 kg/m²) hastalarda diyet, yaşam tarzı değişiklikleri ve davranışsal terapilerle %5'den fazla kilo kaybı hedeflenmesini önermektedir. Artmış VKİ ile kötü kontrollü diyabet arasında ilişki bulunabileceği belirtilmekle birlikte çalışmamıza alınan her iki grup arasında VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir.

Artmış bel çevresi ortalamaları, tıpkı VKİ gibi DM gelişme riskini öngörmede faydalı olabilir. DSÖ kadınlarda bel çevresinin 88 cm ve üzerinde, erkeklerde ise 102 cm ve üzerinde olmasını santral obezite olarak tanımlamıştır. Türkiye'de yapılmış geniş kapsamlı epidemiyolojik çalışmalardan TURDEP-I'de

santral obezite prevalansı genel toplumda %34 (kadın %49, erkek %17) iken; TURDEP-II'de %53 (kadın %64, erkek %35) saptanmıştır (2,261). Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), santral obeziteyi metabolik sendromun ana komponenti olarak kabul etmiş ve santral obezite tanımında popülasyona özgü bel çevresi kesim noktalarının kullanılmasını önermiştir. Bu tanıma göre, Türk toplumunda Avrupa'da santral obezite için belirlenmiş bel çevresi rakamları (kadın için ≥ 80 cm, erkek için ≥ 94 cm) kullanılması gerekmektedir (262). TEMD obezite-lipit metabolizması-hipertansiyon çalışma grubunun verilerine göre ise Türk toplumu için erkeklerde ≥ 100 cm, kadınlarda ≥ 90 cm olması abdominal obezite kriteri olarak önerilmiştir (263). Dolayısıyla hangi sınırlar kullanılırsa kullanılsın, çalışmamızdaki her iki hasta grubumuzun da bel çevresi ortalamaları santral obezite ile uyumlu olarak saptanmıştır. Bununla beraber çalışmamızda iyi ve kötü kontrollü diyabet grupları arasında bel çevresi açısından anlamlı fark izlenmemiştir.

Diyabet, hipertansiyon sıklığını artıran bir hastalıktır. Literatürdeki bir çalışmada hipertansiyon prevalansı diyabeti olanlarda olmayanlara göre 2 kat daha fazla bulunmuştur (264). T2DM'de insülin direnci ve hiperinsülinemi hem renin-angiotensin sistemi (RAS) hem de sempatik sinir sistemlerinin aktivitesini arttırdığı, atriyal natriüretik faktörlerin salgısında azalma meydana getirdiği ve intravasküler hacim ile kardiyak debiyi artırarak hipertansiyona yol açtığı düşünülmektedir (265). HT ile DM birlikteliğinde KV ve renal olay riski belirgin olarak artmakta olup kan basıncının optimal değerlere düşürülmesi anlamlı klinik yarar sağlamaktadır (266). Çalışmamızda ise iyi ve kötü kontrollü diyabet grupları arasında sistolik ve diyastolik kan basınçları açısından anlamlı fark izlenmemiştir.

Yapılan çalışmalarda oksidatif stresin oksidan ve antioksidan sistemler arasındaki dengesizliğe bağlı olarak hipertansiyona da yol açabileceği gösterilmiştir. Serbest oksijen radikalleri, anjiyotensin II, endotelin-1 ve ürotensin II gibi bazı vazoaktif peptitlerin üretimini artırırken, vasküler tonusun korunmasında anahtar faktörler olan nitrik oksit ve prostasiklinde azalmaya yol açabileceği saptanmıştır (7). Bununla birlikte çalışmamızda, serbest oksidatif radikal düzeyinin daha fazla arttığı kötü kontrollü diyabet grubu ile iyi kontrollü diyabet grupları arasında kan basıncı açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Bu da çalışmamızda gruplar arasındaki TAS

ve TOS farkının kan basıncından çok diyabetin kontrol düzeyi ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Yapılan çalışmalarda istirahatte artan kalp atım sayısının hem metabolik sendrom hem diyabet ile ilişkili ve prediktif olduğu gösterilmiştir (267–269). Koreli yetişkinlerde yapılan bir çalışmada özellikle 80 atım/dakikayı aşan şekilde istirahat nabız sayısının yaş, cinsiyet, VKİ, sigara içme ve aile öyküsü geçmişinden bağımsız olarak T2DM ve hipertansiyon ile önemli ölçüde ilişkili olduğu bulunmuştur (268). Çalışmamızda ise iyi ve kötü kontrollü diyabet grupları arasında nabız sayısı açısından anlamlı fark izlenmemiştir. Bununla birlikte çalışmamızda yer alan diyabetik her iki hasta grubunun da nabız sayısının 80 atım/dakikaya yakın olduğu dikkat çekmektedir. Diyabet-nabız sayısı ilişkisine dair daha fazla yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Diyabetik hastalardaki tedavi hedefi ADA tarafından HbA1c <%7 olarak belirlenmiştir. Başta DCCT ve UKPDS çalışmaları olmak üzere geniş kapsamlı randomize kontrollü çalışmalarda bu hedef sağlandığında diyabetik hastalardaki mikrovasküler komplikasyon riskinin anlamlı şekilde azaldığı gözlenmiştir (196,231). Ancak unutulmamalıdır ki daha düşük HbA1c seviyelerine (% 6.5 gibi) ulaşmak, hipoglisemi veya tedavinin diğer olumsuz etkileri olmadan güvenli bir şekilde gerçekleştirilebiliyorsa, hedeflenebilir (270). Bizim çalışmamızda da hastalar HbA1c düzeylerine göre gruplandırılmış olup HbA1c düzeyi %7'den düşük olan hastalar iyi kontrollü T2DM, HbA1c düzeyi %7 veya daha fazla olan hastalar ise kötü kontrollü T2DM grubuna alınmıştır. Neticede kötü kontrollü kan şekeri mevcut olan hastalarda ortalanca HbA1c %8.6 iken iyi kontrollü diyabetiklerde %6.4 olarak saptanmıştır. Literatürde bazı çalışmalarda iyi ve kötü kontrollü diyabetik hastaların gruplandırılmasında daha yüksek HbA1c düzeyleri kullanılmış olsa da (271), genellikle birçok çalışmada iyi ve kötü kontrollü T2DM hastaları gruplandırmak için bizim de kullandığımız HbA1c seviyeleri baz alınmıştır (272–274).

Diyabetik hastalarda açlık kan şekeri de tedavi hedefi olarak belirlenmesi gereken bir parametredir. ADA açlık glukoz ortalamaları için hedef değeri 80–130 mg/dL (4.4–7.2 mmol/L) olarak belirtmektedir (270). Çalışmamızda kötü kontrollü T2DM hastalarının ortalanca açlık kan glukozu (169 mg/dL) her ne kadar bu hedefin üzerinde yer almışsa da iyi kontrollü T2DM hastalarının ortalanca açlık kan şekeri

(113 mg/dL) de tıpkı HbA1c düzeyleri gibi belirlenen hedefe ulaşmış olarak gözükmetedir.

Yapılan çalışmalarda diyabet süresi uzadıkça diyabet patogenezindeki önemli basamaklardan birisi olan β hücre disfonksiyonunun arttığı saptanmış olup, azalmış β hücre kitlesi glisemik kontrolde kötüleşme ve komplikasyon gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Buradan yola çıkarak çoğu tedavide her 2 yılda bir HbA1c'nin % 1 artacağı saptanmıştır (275). Bir başka çalışmada diyabetik retinopatinin hem prevalansı hem de ilerleme hızı diyabet süresi ile korele saptanmıştır (276). Erkuş ve arkadaşlarının yayınladığı bir makalede kötü diyabetik kontrole sahip T2DM hastalarının ortalama diyabet süresi iyi kontrole sahip diyabetiklerin diyabet süresine kıyasla anlamlı derecede daha uzun bulunmuştur (271). Çalışmamızda da kötü kontrollü diyabet grubunda tanı anından itibaren geçen süre, iyi kontrollü diyabete göre belirgin yüksek bulunmuştur. Kötü kontrollü diyabetik grupta HbA1c ve açlık plazma glukozunun yüksek bulunmasına, diyabet hastalık süresinin uzun olması ve endojen insülin rezervinin tükenmesinin yol açmış olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızdaki bir diğer önemli nokta da diyabet süresi ile TAS düzeyi arasındaki belirgin negatif korelasyondur. Yani diyabet süresi uzadıkça hastalarda TAS düzeyi düşmektedir. Bu durumun endojen insülin rezervinin azalması sonucu gelişen hiperglisemiye bağlı olarak, serbest oksijen radikallerinin artmasına ve artan serbest oksijen radikallerinin de antioksidan sistemi tüketmesine bağlı olabileceği düşünülmüştür. Öte yandan TOS düzeyi ile diyabet süresi arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Literatürde, T2DM'li erişkinlerde hastalık süresi ile TAS düzeyi arasındaki ilişkiye ait çalışma bulunmamaktadır.

Ürik asit, pürin metabolizmasının dolaşımdaki son oksidasyon ürünüdür. Yüksek miktarda ürik asit düzeyleri gut ve böbrek taşlarının oluşumu ile ilişkilendirilmiştir. Ürik asit normal düzeylerde bulunduğunda, toksik reaktanları temizleyerek anti oksidan olarak görev yaptığı gösterilmiştir (277,278). Bununla birlikte serum asit seviyeleri kadınlarda 6 mg/dL, erkeklerde 7 mg/dL üstüne çıktığında bu antioksidan durum paradoksal bir şekilde prooksidan bir hale dönüşmektedir (279). Yüksek ürik asit düzeyleri T2DM gelişiminde bağımsız risk faktörüdür. Framingham Kalp Çalışması'ndan elde edilen prospektif veriler, daha yüksek serum ürik asidi olan bireylerde; genç yetişkinler de dahil olmak üzere,

bilinen diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak gelecekteki T2DM riskinin daha yüksek bulunduğu yönündedir (280). Hiperürisemi T2DM gelişimi yanı sıra diyabetik hastalarda başta nefropati olmak üzere mikrovasküler komplikasyonlar ve kardiyovasküler hastalık gelişimini kolaylaştırır (281–284). Ürik asitin kan şekeri yükseltici etkilerine bakacak olursak; ürik asit nitrik oksit (NO) seviyesini düşürerek veya oksidatif reaksiyon yoluyla etkisini göstermektedir. Düşük NO seviyesi, dokulardaki insülin etkisinin ve hücrelerdeki GLUT 4 translokasyonun azalmasına ve kan şekerinin yükselmesine neden olur. Yüksek seviyede ürik asit reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini indükleyerek oksidatif strese neden olur; oksidatif stres de insülin sinyal yoluna müdahale ederek insülin duyarlılığını, kan şekeri alımını ve metabolizma hızını azaltır. Ayrıca ürik asidin sebep olduğu oksidatif stres tablosu pankreas adacık hücrelerini etkileyerek insülin üretiminde azalmaya neden olur (285). Çalışmamızda yer alan kötü kontrollü hastalarda ürik asit ortalaması 4.8 mg/dL, iyi kontrollü diyabetiklerde ise ürik asit düzeyi 5 mg/dL saptanmış olup her iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Çalışmamızda kötü kontrollü diyabetik hastalarda hem oksidatif stresin arttığı hem de mikrovasküler komplikasyonların daha sık izlendiği saptanmış olup, mevcut sonuçlar ürik asit etkilerinden bağımsız olarak gelişmiş gözükmemektedir. Çünkü, çalışmamızda oksidatif stres tablosunun arttığı kötü kontrollü diyabetik bireylerde buna paralel yüksek ürik asit düzeyleri gözlenmemiştir.

Diyabetik dislipidemi günümüzde üzerinde fazlasıyla durulan bir kavram olup, diyabetik bireylerde HDL kolesterol seviyelerinde düşme; trigliserid, LDL ve total kolesterol seviyelerinde yükselme eğilimi olarak açıklanabilir. Bu yaygın durum hastaları erken koroner kalp hastalığı, ateroskleroz ve inme riskine sokan ölümcül bir kombinasyon oluşturur (286). Çalışmalar, T2DM'nin öncüsü olan insülin direnci ile diyabetik dislipidemi, ateroskleroz ve endotel disfonksiyonu arasında bir bağlantı olduğunu göstermektedir. Bu durumlar diyabet teşhisi konmadan yıllar önce bile gelişebilmektedir (287). Kan şekeri kontrolü kötü olan hastalarda total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid seviyelerinin de yüksek olduğu; kan şekeri regülasyonundan ve diyet uyumundan sonra bu parametrelerin normale gelebileceği bildirilmiştir (286). Çalışmamızda iyi ve kötü kontrollü diyabet, grupları arasında total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserit seviyeleri açısından, anlamlı fark

bulunamamış olup, hasta sayımızın kısıtlılığı mevcut sonuçlara sebep vermiş olabileceği düşünülmüştür. HDL kolesterolün ise literatürle uyumlu bir şekilde iyi kontrollü diyabette, kötü kontrollü diyabete göre daha yüksek olduğu izlenmiştir. HDL kolesterol düzeyleri arasındaki farklılığa diyet, egzersiz ve kan şekeri regülasyonundaki farklılıkların katkıda bulunabileceği bilinmektedir. İyi kontrollü DM grubunda kötü kontrollü DM grubuna kıyasla diyete uyumun anlamlı bir şekilde daha yüksek olup, diyete uyum hem HDL kolesteroldeki iyileşmeye hem de diyabetin kontrollü seyretmesine katkıda bulunmuş olabileceği sonucuna varılmıştır. Çalışmamızda düzenli egzersiz yapma hususunda ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. Dolayısıyla HDL ortalamaları arasındaki temel farklılığın kan şekeri kontrolü ve diyet uyumunun iyi kontrollü T2DM grubunda daha iyi olmasına bağlamak mümkün gözükmemektedir.

Kötü kontrollü diyabetik hastalarda mikrovasküler komplikasyonlar dolayısıyla diyabetik nefropati de daha sıktır. Bamanikar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabetlilerde kan şekeri ve serum üre seviyeleri arasında güçlü bir ilişki, kan şekeri ve serum kreatinin düzeyleri arasındaki daha zayıf ilişki olduğu gösterilmiştir (288). Çalışmamızda iyi ve kötü kontrollü T2DM grupları arasında böbrek fonksiyon testleri, elektrolit düzeyleri ve spot idrarda protein atılım düzeyi karşılaştırıldığında, kan üre ve potasyum değerlerinin kötü kontrollü diyabetiklerde daha yüksek olduğu ancak diğer parametreler arasında ise anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. T2DM'nin süresi ve şiddeti ile serum üre düzeyleri arasında güçlü bir korelasyon olduğu ancak serum kreatinin düzeyleri ile korelasyon olmadığı literatürde bildirilmiştir (288). Çalışmamızda ise grupların diyabet süreleri arasında anlamlı fark mevcut olup, üre ve potasyum düzeylerindeki farklılık kötü kontrollü diyabet grubunda diyabet süresinin daha uzun olmasına bağlı olabilir. Bir diğer olası mekanizma kötü kontrol edilen diyabetiklerde hiperglisemiye bağlı olarak volüm açığı oluşması ve oluşan volüm açığına bağlı kan üre seviyelerinin yükselmesi şeklinde açıklanabilir. Diyabetiklerde yüksek kan üre düzeyleri diyabetik nefropati gelişimini öngördürücü olabilir (289). Dolayısıyla kötü kontrollü diyabetik bireyler, ileride nefropati gelişimi açısından daha fazla risk altındadırlar.

Serum potasyum düzeyinin diyabetle ilişkisine dair farklı görüşler mevcuttur. Chatterjee ve ark. düşük potasyum seviyesine sahip kişilerin daha az insülin

salgıladığını, daha yüksek kan şekeri seviyelerine sahip olduğunu ve normal potasyum seviyelerine göre T2DM olma olasılığının daha yüksek olduğunu vurgulamaktadırlar (290). Preston ve ark. ise kontrolsüz diyabetik kişilerde sıklıkla altta yatan böbrek hastalığı olduğunu ve hiporeninemik hipoaldosteronizm geliştiğini, buna bağlı olarak potasyumun renal atılımında bozulma ve serum potasyumunda yükselme görüldüğünü bildirmişlerdir (291). Çalışmamızda ise kötü kontrollü DM’li hastalarda, iyi kontrollü diyabetiklere kıyasla daha yüksek potasyum seviyeleri tespit edilmiştir. Kötü diyabetik kontrole sahip bireylerde insülin eksikliği veya insülin etkisine dirence bağlı olarak potasyumun hücre içine girişinde defekt oluşması ve yine kötü kontrollü T2DM’li hastalarda glukoz diürezi nedeniyle volüm açığı gelişmesi daha yüksek potasyum seviyelerine yol açmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızdaki her iki grup arasında karaciğer fonksiyon testleri ve karaciğer sentez işlevlerini gösteren testler açısından anlamlı fark izlenmemiştir. Kan şekeri yüksekliğinin karaciğer fonksiyon testleri ve karaciğer sentez işlevlerini gösteren testler üzerinde doğrudan etkisi yoktur. Ancak T2DM’li hastaların yaklaşık %70’inde eşlik eden karaciğer yağlanması mevcuttur. Karaciğer yağlanması ilerleyen dönemde önce non-alkolik steatohepatite (NASH), sonrasında karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinoma ilerleyebilir (292). NASH, T2DM ve metabolik sendromla ilişkili bir tablodur. Yapılan popülasyon temelli bir araştırmada, karaciğer enzimlerinin, özellikle ALT’nin artan aktivitesi, geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak T2DM riskinde iki kat artış ile ilişkilendirilmiştir (293). Mandal ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada T2DM ve NASH bulunan hastalarda ALT seviyelerinin anlamlı derecede yüksek olduğu, ancak serum AST, gama-glutamil transferaz (GGT) ve alkalen fosfataz (ALP) seviyelerinde anlamlı bir artış görülmediği bildirilmiştir (292). Saligram ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise yeni tanı T2DM hastalarında anlamlı ALT yüksekliği izlenmiş olup, bunun glisemik kontrolden ziyade obezite ve lipid anormallikleri ile ilgisi bulunduğu gösterilmiştir (294). Çalışmamızda ise gruplar arasında karaciğer fonksiyon testleri ve karaciğer sentez işlevlerini gösteren testler açısından anlamlı fark izlenmemiştir. Sunulan çalışmamızda her ne kadar iki grup arasında glisemik regülasyon açısından anlamlı fark bulunsada boy, kilo, bel çevresi, VKİ ve HDL hariç serum lipid parametreleri

açısından fark bulunamamıştır. İyi ve kötü kontrollü T2DM hastaları arasında başta ALT olmak üzere karaciğer testleri açısından anlamlı fark bulunmaması kilo, bel çevresi ve serum lipidleri gibi; artışları karaciğer yağlanması ile ilişkili olabilen parametrelerin farklı olmamasından kaynaklanıyor olabilir.

Diyabetin tam kan parametreleri üzerindeki etkileriyle ilgili özellikle son yıllarda artan çalışmalar dikkat çekmektedir. Her kan hücresi için farklı teoriler mevcuttur. Chmielewski ve ark. normal aralıkta yüksek lökosit sayısının, özellikle de artmış nötrofil ve monosit sayımlarının, artmış sistemik inflamasyon ve subklinik hastalığın habercisi olabileceğini, yüksek ama normal lökosit sayısı olan insanların T2DM için daha fazla risk altında olduğunu belirtmektedirler (295). Nötrofillerin özellikle zayıf glisemik kontrol hastalarında inflamasyon ve diyabetik komplikasyonlarda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (296). Platelet sayısının ise T2DM'li hastalarda anlamlı olarak değişmediğini bildiren yayınlar mevcut olduğu gibi (272), normal aralık içinde artmış trombosit sayısı ile T2DM insidansının arttığını gösteren yayınlar da mevcuttur (297). Diyabetin ketoasidoz ve hiperosmolar nonketotik koma gibi ciddi sıvı kaybıyla giden akut metabolik komplikasyonlarında hematokrit artışı meydana gelebilmektedir (298). Ancak tıbbi literatürde de diyabetik regülasyonla tam kan parametreleri arasındaki ilişki hususunda fikir birliği bulunmamaktadır. Çalışmamızda ise her iki grup arasında tam kan ve anemi parametreleri açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır.

C-reaktif protein sistemik inflamasyonu gösteren, oksidatif stres tablosunda artan bir pozitif akut faz reaktandır (299). Literatürde CRP'nin glisemik kontrolü yansıtabileceğine dair pek çok yayın mevcuttur. Yapılan bir çalışmada yüksek HbA1c düzeyleri ($\geq 9\%$) olan diyabetli katılımcıların CRP düzeyi, HbA1c düzeyleri düşük ($< 7\%$) olan insanlardan anlamlı olarak daha yüksek izlenmiştir (300). CRP düzeyi başta kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere, diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarının gelişimiyle de ilişkili bulunmuştur (301). Ancak CRP düzeyini etkileyen pek çok faktör olup yüksek CRP seviyeleri kronik inflamasyon, obezite, hipertansiyon, ağır alkol alımı, sigara içme ve düşük fiziksel aktivite ile ilişkilendirilmiştir. Yine plazma CRP düzeylerinin cinsiyet, yaş, sosyoekonomik ve eğitim durumları, yaşam tarzı ve metabolik parametrelere göre değişebileceği unutulmamalıdır (302). Ferritin, tıpkı CRP gibi bir diğer önemli akut

faz reaktanıdır. T2DM’li hastalarda yapılan bir çalışmada; serum ferritin düzeyleri ile HbA1c ve açlık kan şekeri düzeyleri arasında güçlü bir pozitif korelasyon bulunmuştur (303). Manesh ve arkadaşlarını yaptıkları bir çalışmada ise kötü kontrollü diyabeti olan hastalarda serum ferritini hastanın diyabeti kontrol altına alındığında belirgin bir şekilde düştüğü, CRP düzeylerinde ise anlamlı bir düşüş izlenmediği gösterilmiştir ve ferritin düzeyinin diyabet kontrolünde bir gösterge olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (304). Yetersiz demir alımı, demir emiliminin bozulması ve demir kaybının artmasıyla ferritin düzeyi düşerken (305); hemokromatozis, inflamasyon ve kronik karaciğer hastalığı varlığında ferritin düzeyi yükselmektedir (306). Çalışmamızda iyi ve kötü kontrollü T2DM hastaları arasında ferritin ve CRP düzeyleri açısından anlamlı istatistiksel fark izlenmemiştir. Hem ferritin hem CRP düzeyini etkileyebilecek pek çok faktör mevcut olup her iki testin düzeyini de sadece HbA1c ve glisemik kontrol düzeyi etkilememektedir, dolayısıyla anlamlı farklılık saptanmaması bu durumla açıklanabilecektir.

Vitamin B12 hemopoetik, nöro-bilişsel ve kardiyovasküler fonksiyon için gerekli olan temel bir mikro besin maddesidir. B12 düzeyleri oral alım miktarı ve emilim düzeyleriyle ilişkilidir. Biyokimyasal ve klinik B12 vitamini eksikliğinin T2DM’li hastalarda oldukça yaygın olduğu gösterilmiştir. B12 eksikliği bellek bozukluğu, demans, deliryum, periferik nöropati, omuriliğin subakut kombine dejenerasyonu, megaloblastik anemi ve pansitopeni arasında değişen çeşitli klinik belirtilerle kendini gösterir (307). Metformin kullanan T2DM’lilerde yapılan bir çalışmada hastaların %8,6’sında serum B12 vitamini seviyesi aşırı düşük (<200 pg /dL) ve % 26,0’sında sınırda düşük (200-300 pg / dL) izlenmiştir ve düşük serum B12 düzeyi, daha uzun süre ve daha yüksek metformin kullanımı dozuyla ilişkili bulunmuştur (308). Çalışmamızda iyi ve kötü kontrollü diyabetik gruplar arasında vitamin B12 düzeyleri açısından anlamlı istatistiksel fark izlenmemiştir.

Folat düzeyi ile insülin direnci, glisemik kontrol ve HbA1c düzeyleri arasında bazı çalışmalarda ilişki saptanmış olsa da ortak görüşe dayanan bir kanıt bulunmamaktadır (309,310). Çalışmamızda da iyi ve kötü kontrollü diyabetik gruplar arasında folik asit düzeyleri açısından anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır.

Tiroid hormonları çeşitli mekanizmalar yoluyla glukoz metabolizmasını etkiler. Hipertiroidinin hiperglisemiye yol açabildiği uzun zamandır bilinmektedir.

Tiroid hormonlarının fazla miktarda üretilmesi insülinin yarılanma ömrünü azaltarak; glukozun bağırsak emilimini, glukoneogenezi ve karaciğerden glikoz çıkışını ise artırarak kan şekerinin yükselmesine yol açar (311). TSH değerinin 2.5-4.5 µIU/ml arasında olması yüksek normal TSH, 0.5-2.5 µIU/ml arasında olması düşük normal TSH olarak sınıflandırılmaktadır (312). Yapılan çalışmalarda yüksek ve yüksek normal TSH düzeylerinin insülin direnci, obezite ve dislipidemi ile ilişkili olduğu bildirilmiş olup insülin direncine bağlı olarak T2DM gelişimini kolaylaştırabileceği belirtilmektedir (312,313). Çalışmamızda kötü kontrollü T2DM grubunun TSH değeri iyi kontrollü diyabetiklerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. Her iki hasta grubundaki TSH ortalaması ise düşük normal olarak değerlendirilmiştir. Mevcut sonuçların kötü kontrollü diyabetin bir sonucu mu yoksa bir sebebi mi olduğu tartışmalıdır. Düşük normal TSH düzeyleri arasındaki anlamlı farklılıkların diyabet üzerine etkisine dair geniş hasta serilerinde yol gösterici çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yaygınlığı her geçen gün artan ve önemli ekonomik kayıplara yol açan bir hastalık olan T2DM patogeneğinde ve hastalığın komplikasyonlarının gelişiminde inflamasyon ve oksidatif stres kavramı öne çıkmaktadır (4). Düşük dereceli inflamasyon önce insülin direnci ve metabolik sendrom, sonrasında ise T2DM gelişme riski ile ilişkili bulunmuştur (314). Obez bireylerde oluşan düşük dereceli inflamasyona bağlı olarak artan tümör nekroz faktörü alfa (TNF-alfa) ve IL-6 obezite ile ilişkili insülin direnci, metabolik sendrom ve T2DM gelişiminde rol oynamaktadır (315). Günümüzde oksidatif stresin diyabetik bireylerde yol açtığı mikrovasküler ve kardiyovasküler komplikasyonlar çeşitli mekanizmalarıyla birlikte aydınlatılmış olup, T2DM gelişmesi ile hiperglisemiye bağlı olarak oluşan oksidatif stresin lokal ve sistemik etkinlik gösteren inflamatuvar sitokinleri arttırdığı düşünülmektedir. DM'de komplikasyonların gelişimine aracı olan gelişmiş glikasyon son ürünleri (AGE'ler), ROS ve kaspaz aktivasyonuna yol açtığı saptanmıştır (5). Hücre kültürü modelleri üzerinde yapılan çalışmalarda da yüksek glikoz seviyelerinin kardiyomiyositlerde, endotelial hücrelerde ve nöronlarda oksidatif stres ve hücre hasarı ile sonuçlanan olayları tetiklediği gösterilmiştir (316).

Çalışmamızın da temel noktalarından birisini oluşturan TAS ve TOS düzeylerinin her iki grup arasında farklılık göstermesi dikkat çekicidir. Kötü

kontrollü diyabetik grupta total anti-oksidan aktivitenin azaldığı, total oksidan aktivitenin ise arttığı izlenmiştir. TAS seviyesinin iyi kontrollü diyabetiklere göre kötü kontrollü diyabetlilerde azalmış olması bu hastalarda iyi kontrol edilemeyen kan glukozu nedeniyle antioksidan sistemin tükendiği şeklinde yorumlanmaktadır. TOS seviyesinin ise iyi kontrollü diyabetiklere göre kötü kontrollü diyabetlilerde artmış olması hiperglisemi ve kontrolsüz seyreden diyabete bağlı oluşan ve başlıca glukozun tetiklediği oksidatif stres tablosuyla açıklanabilir. Dolayısıyla kötü kontrollü diyabetik grubun aşıkarak daha fazla oksidatif yük altında olduğu sonucu ortaya çıkmaktadır. Çalışmamızda her iki grup arasında hem açlık plazma glukozları hem de daha uzun süreli glisemik kontrol düzeyini yansıtan HbA1c düzeyleri arasında anlamlı farklılık mevcuttur. Hem serum glukoz düzeyleri hem de HbA1c düzeyleri arasındaki farklılığın mevcut TAS ve TOS düzeylerine katkıda bulunmuş olabileceği düşünülmüştür. Nitekim korelasyon analizinde TOS düzeyi ile hem açlık kan şekeri hem de HbA1c arasında pozitif korelasyon saptadık. TAS düzeyi ile HbA1c arasında ise negatif korelasyon saptadık.

Ayrıca bilindiği gibi oksidan ve antioksidan sistemler arasındaki dengenin belirlenmesinde diyet, yaşam tarzı, egzersiz, eşlik eden sistemik hastalıklar da rol almaktadır. Çalışmamızda diyabetik diyet uyumu iyi kontrollü T2DM grubunda kötü kontrollü diyabetlilere oranla anlamlı olarak daha yüksek olup bu durum da TAS ve TOS parametrelerinin gruplardaki mevcut düzeylerine katkı sağlıyor olabilir.

Literatürde TAS-TOS düzeyleri ile yapılmış başka çalışmalar da mevcuttur. Srivastava ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada diyabetik nefropati ve son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastalar ile nefropati gelişmemiş T2DM'liler ve sağlıklı kişiler arasında TAS ve TOS seviyeleri kıyaslandığında diyabetik nefropati ve son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastalarda TOS düzeyinin nefropati gelişmemiş T2DM'li ve sağlıklı kişilere göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek olduğu, TAS düzeyinin ise daha düşük olduğu bulunmuştur (317). Dahası, bu çalışmada gruplar arasındaki kan glikozu seviyeleri ile TAS ve TOS düzeyleri birbirleri ile ilişkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da TAS düzeylerinin HbA1c ve diyabet süresi ile negatif korelasyonu, TOS düzeyinin ise açlık kan şekeri ve HbA1c düzeyleri ile anlamlı pozitif korelasyonu söz konusudur.

Verma ve ark., diyabetik nefropati hastaları ve nefropati gelişmemiş diyabet hastaları arasında serum kreatinin düzeyleri ile TAS ve TOS düzeyleri birbirleri ile ilişkili bulunmuş ve bu nedenle oksidatif stresin kan şekeri ve kreatinin ile önemli ölçüde korele olduğu sonucuna varılmıştır (317). Öte yandan, TAS ve TOS düzeylerinin böbrek hasarının teşhisi için biyobelirteç olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Ülkemizde İnci ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise diyabetik nefropati hastalarında sağlıklı kontrollere göre, TAS ve TOS değerleri anlamlı olarak daha yüksek izlenmiştir (6). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da iyi kontrollü T2DM hastalarında kötü kontrollü diyabetiklere kıyasla TAS düzeyler daha yüksek TOS düzeyleri ise daha düşük bulundu.

Romanya'da yapılmış bir çalışmada, yeni tanı almış obez T2DM'lilerde sağlıklı gruba göre anlamlı olarak TOS düzeyi yüksek bulunmuş olup HbA1c ve glisemi düzeyleri ile TOS düzeyi arasında korelasyon saptanmıştır (318). Tabur ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada metabolik sendromu mevcut olan hastalarda TAS düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır (319). Yıldırım ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise 75 gram OGTT esnasında 0., 60. ve 120. dakikalardaki oksidatif stres düzeylerini karşılaştırmayı amaçlayarak TAS ve TOS düzeylerini değerlendirmişlerdir. OGTT'de 60. dakikada TOS anlamlı olarak artarken, OGTT'nin 60. ve 120. dakikalarında TAS düzeyinde önemli düşüşler gözlemlenmiştir (320).

Ülkemizde Ozler ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada gestasyonel DM tanısı alan hastalarda TOS düzeylerinin arttığını ve bağımsız olarak olumsuz perinatal sonuçlarla ilişkili olduğunu gösterdiği belirtilmiştir (321). Yine ülkemizde yapılan bir deneysel çalışmada gebe ratlara streptozosin verilerek gestasyonel diyabet tablosu oluşturulmuş olup, sağlıklı bir gelişimden sonra doğan ratların fetal kalp dokusunda TAS ve TOS düzeyleri ölçülmüştür. Gestasyonel diyabetik ratlardaki fetal kalp dokusunda sağlıklı ratlardan doğan fetuslara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek düzeyde TOS izlenirken, TAS düzeyleri arasında anlamlı fark izlenmemiştir (322).

TAS ve TOS düzeylerinin hangi değer aralıklarında klinik olarak anlamlı olduğu belirsizliğini korumaktadır. Çalışmamızda TAS düzeyi 1.37 mmol Trolox Eq/L'nin üzerinde olduğunda %74 sensitivite ve %53 spesifite ile iyi diyabetik kontrolü öngörürken, TOS düzeyi ise 3.97 μ mol H₂O₂ Eq/L'nin üzerinde olduğunda

%60 sensitivite ve %53 spesifite ile kötü diyabetik kontrolü öngörmektedir. Verma ve ark. yaptıkları çalışmada ise TAS düzeyi ≤ 0.81 olduğunda %89 sensitivite ve %2 spesifite ile TOS düzeyi ise ≥ 16.64 olduğunda %89 sensitivite ve %60 spesifite ile diyabetik nefropati için prediktif olduğu saptanmıştır (317). TAS ve TOS düzeylerinin eşik değer aralıklarının belirlenebilmesi için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Bilindiği gibi oksidatif stres dengesi ve kan şekeri kontrolünün derecesi, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları gelişiminde önemli rol oynarlar (8,12,71,192). Her ne kadar çalışmaya alınan her iki grup arasında makrovasküler komplikasyonların varlığı açısından anlamlı fark bulunmasa da mikrovasküler komplikasyon görülme sıklığı açısından anlamlı fark bulunmaktadır. Kontrolsüz diyabetik bireylerde oksidan – anti oksidan dengenin oksidatif sistem üzerine kaymasıyla artan serbest oksijen radikalleri mikrovasküler komplikasyonlara yol açmakta olup çalışmamızda hastalarda bu durumu kötü kontrollü hastalarda artan TOS düzeyi ve azalan TAS düzeyi ile tespit ettik. Buradaki önemli çıkarımlarımızdan bir tanesi TAS düzeylerinin mikrovasküler komplikasyon belirtici olarak kullanılabileceğidir. Çalışmamızdaki hastalar mikrovasküler komplikasyonları olan ve olmayanlar olarak 2 gruba ayrıldığında mikrovasküler komplikasyonları olanların TOS düzeyinin belirgin yüksek olduğunu saptamamız bu görüşümüzü ayrıca desteklemektedir. Hastada tanı anında mikro veya makrovasküler komplikasyon olmasa bile TAS değerinin düşüklüğü ve TOS değerinin yüksekliğinin sağ kalım ve morbidite için prediktif bir test olarak kullanılabileceği akla gelmektedir. Belki de ilerleyen yıllarda yöntemin yaygınlaşmasıyla tanı anında ve takiplerde hastada HbA1c düzeyiyle birlikte TAS ve TOS düzeyleri değerlendirilerek komplikasyon gelişimine karşı önlem alınması, hastaya diyet ve yaşam tarzı değişikliklerine dair önerilerde bulunulması daha fazla anlam ifade edecektir. Hastaların TAS ve TOS düzeyleri değerlendirilerek DM'li bireylerin tedavisinde ve yaşam tarzında uygun değişiklikler yapılması ise; DM tanılı bireyin yaşam süresini uzatmak, komorbiditeleri azaltarak yaşam kalitesini artırmak, ülkenin sağlık giderlerini azaltmak ve daha sağlıklı bir toplum yapısı oluşturmak için son derece önemli olabilir.

UKPDS Çalışmasında sıkı glisemik kontrol grupta, konvansiyonel tedavi alan gruba göre mikrovasküler komplikasyon görülme sıklığı %25 azaldığı ve HbA1c'de her %1 düşüşte mikrovasküler komplikasyon görülme ihtimalinin %35 azaldığı belirtilmiştir (71). Bizim çalışmamızda ise mikrovasküler komplikasyonların kötü kontrollü diyabet kolundaki hastalarda iyi kontrollü T2DM grubundan daha sık ortaya çıktığı görülmüştür. Dolayısıyla çalışmamızda regüle diyabetik grupta %20 daha az sıklıkta mikrovasküler komplikasyon izlenmiştir ve UKPDS çalışmasına benzer olarak diyabet regülasyonu ile mikrovasküler komplikasyonların önüne geçilebileceği sonucuna varılmıştır. Alt grup analizinde ise mikrovasküler komplikasyonun üç bileşeni olan retinopati, nefropati ve nöropati arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Diyabetik retinopati, 20-74 yaş arasındaki yetişkinlerde yeni körlük vakalarının en sık nedenidir (13). Diyabet süresi muhtemelen retinopatinin gelişimi ve ilerlemesi için en güçlü belirleyicidir. Ancak glisemik kontrol de retinopati oluşumunun önlenmesinde son derece önemlidir. T2DM'lilerde yapılan prospektif gözlemsel UKPDS çalışmasında HbA1c seviyesinde her %1 azalma ile retinopati gelişme riskinde %31 azalma meydana gelmiştir (323). Amerikan Sağlık Sistemi verilerine göre ise diyabetik hastaların %28,5'inde retinopati izlenmiştir (324). 35 popülasyon bazlı çalışmanın meta analizinde diyabetlilerde retinopati sıklığı %34.6 bulunmuştur (325). Türkiye'de Diyabetik Retinopatinin Prevalansı konulu 14 ayrı merkezli, kesitsel, prevalans çalışmasında ise 30 yaş üstü insülin bağımlı olmayan 1480 hastanın %22.7'sinde retinopati izlenmiştir (326). Bizim çalışmamızda ise kötü kontrollü diyabetikler ile iyi kontrollü diyabetliler arasında retinopati sıklığı açısından anlamlı fark izlenmemiştir.

Diyabetin bir diğer önemli komplikasyonlarından nöropati, çoğu çalışmada diyabetin en yaygın mikrovasküler komplikasyonu olup Rochester Diyabetik Nöropati Çalışmasında T2DM'li hastaların %59'unda nöropati saptanmıştır (327). İngiltere'de yapılan bir başka çalışmada ise T2DM'lilerde nöropati insidansı %32.1 olarak izlenmiştir (328). Tarafımızca yapılan çalışmada, kontrolsüz diyabetik grubun %39.6'sında, regüle diyabetik grubun ise %25.6'sında nöropati saptanmış olup çalışmamızda hastalarda en yaygın görülen mikrovasküler komplikasyon olarak nöropati izlenmiştir. Çalışmamızda nöropati tanısı elektrofizyolojik testlerle değil,

klirik olarak konulmuştur. Her ne kadar Amerikan Diyabet Akademisi diyabetik nöropati için tanıda şüphe veya atipik klinik seyir olmadığı sürece elektrofizyolojik test önermese de bilimsel çalışmalarda elektrofizyolojik testlerle hastalarda nöropati sıklığının artabileceği belirtilmektedir. Örnek vermek gerekirse Akbar ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada nöropatiye dair hiçbir semptomu olmayan diyabetlilerin %57'sinde elektrofizyolojik çalışmalarda nöropati saptanmıştır. Dolayısıyla bu durum da diyabetlilerde nöropati oranının literatürde %10 ile %90 arasında değişken sıklıkta olmasını açıklayabilir.

Kohara ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kötü diyabetik kontrolün ($HbA1c > \%9$) polinöropatinin ciddiyetini etkileyen en önemli faktör olduğu saptanmıştır (329). Her ne kadar kötü kontrollü diyabeti olan hastalarda nöropati insidansı daha fazla bulunmuş olsa da bazı çalışmalarda nöropatinin düzelmesinin hastanın nöropatisi üzerinde belirgin bir iyileşme sağlamadığı gösterilmiştir. Bu da ileri evre polinöropatisi olan olgularda sinir hasarı oluştuktan sonra glisemik kontrolün düzelme üzerine belirgin etkisi olmadığını düşündürmektedir. Kötü glisemik kontrolü ve ılımlı nöropatisi olan hastaların ise hiperglisemik kontrol ile en fazla düzelmeyi gösteren hastalar olduğu gösterilmiştir (330,331). Azad ve arkadaşlarının yaptıkları çok merkezli prospektif çalışmada, sıkı kontrol ve regüle olmayan grup arasında periferik veya otonom nöropati prevalansında anlamlı fark izlenmedi (332). UKPDS, ACCORD ve VADT'yi içeren dört T2DM randomize çalışmasının yakın tarihli bir meta analizi, sıkı glikoz kontrolü ile distal simetrik polinöropati gelişimi arasında her yıl % 0.58 risk azalması bildirmiştir (333). Nöropati etiyojisinde vitamin eksikliği, alkol alımı, sigara kullanımı gibi ek faktörlerin varlığı da önem arz etmekte olup çalışmamızdaki mevcut sonuçlara etki etmiş olabilir. Ayrıca hastalarda daha önceden meydana gelmiş ileri nöropatinin kan şekeri hedef aralığa gelse bile düzelemeyebileceği öngörülmüştür. Çalışmamızda nöropati tanısı anamnez ve fizik muayene ile konulmuş olup elektrofizyolojik olarak test yapılsa farklı sıklıklar elde edilebileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Diyabet dünya genelinde kronik böbrek hastalığı ve son dönem böbrek hastalığının önde gelen nedenidir. Diyabetik nefropati hem T1DM hem T2DM önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. T2DM'li hastaların % 5 ile % 40'ının diyabetik böbrek hastalığının bazı özelliklerini geliştirdiği tahmin edilmektedir

(186,187). Diyabetik nefropatinin oluşumu ve progresyonunda oksidatif stres ve hücre fonksiyonlardaki değişimler anahtar rol oynar. Yapılan çalışmalarda diyabetik hastalarda reaktif oksijen radikallerinde artış olduğu ve patogeneizde önemli rol oynadığı saptanmıştır. Çalışmamızda kontrolsüz diyabetik grupta %12,5, regüle diyabetik grupta ise %7 diyabetik nefropati saptanmış olup gruplar arasında belirgin fark izlenmemiştir. Kan basıncı ve glisemik kontrol, diyabetik nefropatiyi önlemek ve tedavi etmede ana noktalar. Çalışmamızda hasta grupları arasında kan basıncı ortalamaları arasında anlamlı fark yok iken, glisemik kontrol açısından belirgin farklılık mevcuttur. Brownlee tarafından yapılan deneysel çalışmada oksidan türlerin kronik diyabetik vasküler komplikasyonların patofizyolojisinde önemli bir itici güç olduğu tespit edilmiştir (5). Dolayısıyla çalışmamızda kontrolsüz diyabetik gruptaki glisemik kontrole eğer müdahale edilmezse ilerleyen yıllarda kontrolsüz diyabetik grupta nefropati sıklığının artabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda kötü kontrollü diyabetik grubun %17.7'sinde, iyi kontrollü diyabetik grubun %14'ünde makrovasküler komplikasyon izlenmiş olup her iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Yapılan çalışmalarda uzun yıllar kontrolsüz seyreden diyabetin makrovasküler komplikasyonları artırdığı gözlenmiştir (12). Diyabetli hastalar, kardiyovasküler hastalıklara ait makrovasküler komplikasyonları için artmış risk altındadır. Diyabetik olmayan popülasyonla karşılaştırıldığında, diyabetli hastalarda iki ila dört kat artmış kardiyovasküler hastalık riski vardır ve diyabetli hastaların yarısından fazlası kardiyovasküler komplikasyonlarından ölmektedir (334). Bu keşifler, ADA ve Amerikan Kalp Derneği tarafından diyabetin bir risk faktörü yerine koroner arter hastalığı riski eşdeğeri olarak kabul edilmesine yönelik yeni önerilere yol açmıştır (335). Makrovasküler komplikasyon gelişiminde farklılık saptamamamız, hasta sayısının kısıtlılığı ve çalışma verilerinin anlık olarak polikliniğe başvuran hastalardan toplanmış olması olabilir. Şayet kontrolsüz diyabetik hastaların glisemi regülasyonuna eğer müdahale edilmezse ve kontrolsüz seyretmeye devam ederse süreç içerisinde hastalarda makrovasküler komplikasyonlar gelişeceği ve her iki hasta grubu arasında anlamlı farklılıklar oluşabileceği düşünülmüştür.

Dengeli ve besleyici bir diyet diyabetin tedavisinin temel basamağını oluşturur ve vazgeçilmez bir bileşendir. Tıbbi beslenme tedavisinin çeşitli

çalışmalarda T2DM'li hastalarda HbA1c düzeyinde % 2 oranına kadar azaltma yaptığı gösterilmiştir (36,37). Çalışmamızda regüle diyabetli grubun %58,1'i, kontrolsüz diyabetiklerin ise %34,4'ü diyabetik diyetle beslendiklerini belirtmiş olup regüle diyabetik grupta istatistiksel olarak diyet uyumu anlamlı olarak daha yüksek izlenmiştir. Her ne kadar diyet uyumu verisi hastaların subjektif ifadelerine dayansa da belirgin farklılık dikkat çekicidir. Regüle diyabetik grubun diyet uyumunun daha fazla olması, hedef kan şekeri hedefine ulaşmasına önemli bir katkıda bulunmuş olabilir. Dikkatimizi çeken bir diğer nokta çalışmamızda yer alan gruplar arasındaki TAS ve TOS düzey farklılıklarına yine diyet faktörleri ve diyetteki besin içeriği etki etmiş olabilir. Diyabetik ve diyabetik olmayan hastalarda Vitamin E ve Vitamin C gibi antioksidan vitaminlerle yapılan geniş kapsamlı randomize kontrollü klinik çalışmalar kardiyovasküler hastalıklarının önlenmesinde başarısız olmasına rağmen (336), taze meyve ve sebze tüketiminin özellikle yararlı olduğu iyi bilinmektedir. Bitki kaynaklı gıdalar, oksidatif stres kaynaklı hasarı önleyebilecek birçok besinsel olmayan bileşik içerir. Sebze tüketimi ile ilgili içerdiği α -lipoik asit ve karnitinin mitokondriyal seviyede aşırı serbest radikal oluşumunu önleyici ve hücre içi savunmasını artırıcı etkisi saptanmıştır. Bitkiler, azotlu bileşikler gibi ikincil metabolitler olarak binlerce fenolik bileşik üretir. Glukozinolatlar, organizmadan serbest radikalleri uzaklaştıran detoksifiye edici enzimlerin salgılanmasından sorumludur. Ayrıca proteinleri ve faz 2 detoksifiye edici enzimleri aktive ederek anti oksidan etkinlik gösterir (337)

Çalışmamızda egzersiz yapma, HbA1c ve kan şekeri hedeflerini bilme, tedaviye uyum gösterme açısından hasta grupları arasında belirgin fark izlenmemiştir. Egzersiz ve tedaviye uyum alışkanlıklarının subjektif olduğu, hastaların yanıltıcı bilgiler vermiş olmasının da muhtemel olduğu unutulmamalıdır. Kontrolsüz diyabetik bireylerde egzersiz alışkanlığı %41,7, regüle diyabetik bireylerde ise egzersiz alışkanlığı %48,8 saptanmıştır. T2DM'de bir tedavi yöntemi olarak egzersizi destekleyen önemli kanıtlar mevcut olup egzersiz ile glisemik kontrol, insülin duyarlılığı, kardiyovasküler sağlık ve yaşam kalitesi ile ilişkili bulunmuştur (59). Bireysel egzersiz programları ortalama % 0,4 ile % 0,9 arasında HbA1c azalmaları ile ilişkilendirilmiştir (60). Çalışmamızda her iki hasta grubundaki hastaların da yarıdan fazlasının egzersiz yapmaması düşündürücüdür. Hastalara her

vizitte egzersizin önemi ve gerekliliği anlatılarak farmakolojik tedaviler kadar önemli bir modaliteden yararlanmaları sağlanmalıdır.

Diyabet eğitimi alan hastaların iyi kontrollü grupta daha fazla olması, diyabet eğitiminin hastaların diyabet hedeflerine ulaşmasına önemli bir faktör olduğunu göstermektedir. Diyabet eğitimi daha fazla alan regüle DM grubunda aynı zamanda diyet uyumunun da daha fazla olması; diyabet eğitiminin diyet uyumuna katkıda bulunmuş olabileceğini düşündürmektedir.

Nispeten küçük çalışma popölasyonu ve üçüncü bir grup olarak sağlıklı gönüllülerin yokluğu çalışmamızın limitasyonlarındanr. Bununla beraber, sunulan çalışmanın sonuçları kötü kontrollü diyabetiklerde iyi kontrollü T2DM grubuna kıyasla daha yüksek TOS ve daha düşük TAS düzeyleri bildirmedi, ayrıca TAS ile diyabet süresi ve HbA1c arasında negatif, TOS ile HbA1c ve açlık kan glukozu arasında pozitif korelasyon tespit edilmesi bakımından büyük önem taşımaktadır.

6. SONUÇLAR

➤ Kötü kontrollü T2DM'li bireylerde oksidan – anti oksidan denge oksidatif sistem lehine bozulmakta olup bu durum çalışmamızda kötü kontrollü diyabette artan TOS düzeyi ve azalan TAS düzeyi ile tespit edilmiştir.

➤ Kötü kontrollü T2DM hastalarında iyi kontrollü T2DM hastalarına göre artmış mikrovasküler komplikasyon varlığı saptanmıştır. Kötü kontrollü diyabetik bireylerde oksidan – anti oksidan denge oksidatif sistem lehine bozulmakta olup mikrovasküler komplikasyon gelişiminde oksidatif stresin rolü olduğu düşünülmektedir.

➤ İyi kontrollü T2DM hastalarda diyet uyumu, kötü kontrollü T2DM'lilere göre anlamlı olarak daha yüksek izlenmiştir. Diyet uyumu diyabetin seyrini olumlu etkilemektedir.

➤ Tip 2 DM hastalarında artan TOS düzeylerinin mikrovasküler komplikasyon, glisemik seyir, mortalite ve morbidite ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

➤ TAS düzeyi 1.37 mmol Trolox Eq/L'nin üzerinde olduğunda %74 sensitivite ve %53 spesifite ile iyi diyabetik kontrolü öngörmektedir. TOS düzeyi ise 3.97 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eq/L'nin üzerinde olduğunda %60 sensitivite ve %53 spesifite ile kötü diyabetik kontrolü öngörmektedir.

➤ Tip 2 DM'li hastalarda TAS ve TOS düzeylerinin belirli aralıklarla tetkik edilmesi gerektiğini ve bu tetkik sonuçlarına göre tedavinin, antropometrik ölçümlerin, eşlik eden hastalıkların, diyet ve egzersiz alışkanlıklarının yeniden gözden geçirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

➤ Tip 2 DM'li hastalarda artan TOS düzeyleri mikrovasküler komplikasyon gelişimi için prediktif bir test olarak kullanılabilir.

➤ Açlık kan şekeri ve HbA1c düzeyi ile TOS düzeyi arasında pozitif korelasyon mevcuttur.

- TAS düzeyi ile HbA1c arasında negatif korelasyon mevcuttur.
- Kötü kontrollü diyabetik grupta diyabetin mikrovasküler komplikasyon sıklığının anlamlı olarak daha fazla saptanması, kan şekeri yüksekliğinin komplikasyon gelişimindeki rolünü göstermektedir.
- İyi kontrollü diyabetik grupta HDL seviyesinin kontrolsüz diyabete göre daha yüksek bulunması, kötü kontrollü diyabetin HDL düşüklüğüne yol açarak aterosklerotik kalp hastalıkları açısından risk yarattığını ortaya koymuştur.
- Diyabet eğitimi almanın diyabetin seyrine olumlu etkileri mevcuttur. Diyabet eğitimi almak, hastaların diyet uyumlarının artmasına sebep olduğu düşünülmüştür.
- TSH düzeyinin kontrolsüz diyabetiklerde daha yüksek saptanması, TSH'nın metabolizmada etkin rol oynadığını ortaya koymuştur.
- Kötü kontrollü diyabetik grupta iyi kontrollü diyabete göre üre seviyelerinin daha yüksek izlenmesi, kontrolsüz diyabetiklerdeki volüm kaybı ve renal fonksiyonlardaki kayba bağlı olduğu düşünülmüştür. Üre yüksekliğinin kontrolsüz diyabetiklerde ilerleyen dönemde gelişebilecek nefropati için öngörücü bir test olabileceği düşünülmüştür.
- Kötü kontrollü DM'li hastalarda, iyi kontrollü gruba göre anlamlı olarak potasyum daha yüksek bulunması; kontrolsüz diyabetiklerde insülin eksikliği, insülin etkisine direnç ve volüm açığı nedeniyle potasyumun daha yüksek düzeylerde saptandığını düşündürmektedir.
- Diyabetik hastaların kontrollerinde diyet, egzersiz alışkanlıkları sorgulaması yapılmalı, hastalar diyet ve egzersiz alışkanlıkları kazanmaları için motive edilmelidir.
- Hastaların tanı anından başlayarak belli aralıklarla diyabet eğitimi almaları gerekmektedir.

- Tanı anından itibaren geçen süre arttıkça endojen insülin rezervi tükenerek hastaların kan şekeri regülasyonunun bozulmasına yol açabilir.
- Tanı anından itibaren geçen süre arttıkça TAS düzeyi azalmaktadır.



7. KAYNAKLAR

1. International Diabetes Federation IDF Diabetes Atlas 9. Edition 2019.
2. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013 Feb 14;28(2):169–80.
3. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, et al. Inflammatory Cytokine Concentrations Are Acutely Increased by Hyperglycemia in Humans. *Circulation*. 2002 Oct 15;106(16):2067–72.
4. Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: A review. *J Biochem Mol Toxicol*. 2003;17(1):24–38.
5. Giacco F, Brownlee M. Oxidative Stress and Diabetic Complications. Schmidt AM, editor. *Circ Res*. 2010 Oct 29;107(9):1058–70.
6. Inci A, Olmaz R, Sarı F CM. Increased oxidative stress in diabetic nephropathy and its relationship with soluble klotho levels. *Hippokratia*. 2016;20(3):198–203.
7. Brito R, Castillo G, González J, Valls N, Rodrigo R. Oxidative Stress in Hypertension: Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2015 Apr 28;123(06):325–35.
8. Wright E, Scism-Bacon JL, Glass LC. Oxidative stress in type 2 diabetes: the role of fasting and postprandial glycaemia. *Int J Clin Pract*. 2006 Feb 22;60(3):308–14.
9. Satman I, Yilmaz T, Sengul 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 Sep 1;25(9):1551–6.
10. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013 Feb 14;28(2):169–80.
11. Shamooh H, others. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993;
12. U.K. Prospective Diabetes Study 16: Overview of 6 Years' Therapy of Type II Diabetes: A Progressive Disease. *Diabetes*. 1995 Nov 1;44(11):1249–58.
13. Unwin Nigel and Marlin Amanda. Diabetes Action Now: WHO and IDF working together to raise awareness worldwide. *DiabetesVoice* [Internet]. 2004;49(2):27–31. Available from: http://www.who.int/diabetes/actionnow/DAN_diabetesvoice_article.pdf
14. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care*. 2020 Jan 20;43(Supplement 1):S14–31.
15. WHO. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. World Health Organization. 2006.
16. Türkiye Diyabet Vakfı. Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi. 9. Baskı. 2019.
17. DeFronzo RA, Eldor R, Abdul-Ghani M. Pathophysiologic Approach to Therapy in Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2013 Aug

1;36(Supplement_2):S127–38.

18. Eriksson J, Franssila-Kallunki A, Ekstrand A, Saloranta C, Widén E, Schalin C, et al. Early Metabolic Defects in Persons at Increased Risk for Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 1989 Aug 10;321(6):337–43.
19. Melmed S, Auchus RJ. *Williams Textbook of Endocrinology*. 14th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.
20. Muoio DM, Newgard CB. Molecular and metabolic mechanisms of insulin resistance and β -cell failure in type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2008 Mar;9(3):193–205.
21. Türk Diyabet Vakfı, İnsülin Direnci Çalıştayı Sonuç Raporu. 1. Baskı. 2017.
22. Aktas G, Sit M, Tekce H. New adipokines: Leptin, adiponectin and omentin. *Abant Med J*. 2013;2(1):56–62.
23. Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism. *Lancet*. 2010 Jun;375(9733):2267–77.
24. Wang Z, Nakayama T. Inflammation, a Link between Obesity and Cardiovascular Disease. *Mediators Inflamm*. 2010;2010:1–17.
25. Rull A, Camps J, Alonso-Villaverde C, Joven J. Insulin resistance, inflammation, and obesity: Role of monocyte chemoattractant protein-1 (orCCL2) in the regulation of metabolism. *Mediators Inflamm*. 2010;2010(Figure 1).
26. Mosser DM, Edwards JP. Nihms84393. *Nat Rev Immunol*. 2009;8(12):958–69.
27. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev*. 2018 Oct 1;98(4):2133–223.
28. Yerlikaya E, Akın F, Topsakal Ş. İnsülin direnci ile ilişkili psödoakromegali : olgu sunumu Insulin resistance related pseudoacromegaly : a case report. 2011;8(0):28–30.
29. Cerf ME. Beta Cell Dysfunction and Insulin Resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2013;4. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2013.00037/abstract>
30. Murea M, Ma L, Freedman BI. Genetic and environmental factors associated with type 2 diabetes and diabetic vascular complications. *Rev Diabet Stud*. 2012;9(1):6–22.
31. Wheeler E, Barroso I. Genome-wide association studies and type 2 diabetes. *Brief Funct Genomics*. 2011 Mar 1;10(2):52–60.
32. Almind K, Bjørbaek C, Vestergaard H, Hansen T, Echwald S, Pedersen O. Aminoacid polymorphisms of insulin receptor substrate-1 in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet*. 1993 Oct;342(8875):828–32.
33. Almind K, Inoue G, Pedersen O, Kahn CR. A common amino acid polymorphism in insulin receptor substrate-1 causes impaired insulin signaling. Evidence from transfection studies. *J Clin Invest*. 1996 Jun 1;97(11):2569–75.
34. Grant SFA, Thorleifsson G, Reynisdottir I, Benediktsson R, Manolescu A, Sainz J, et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat Genet*. 2006 Mar 15;38(3):320–3.

35. Brown RJ, Araujo-Vilar D, Cheung PT, Dunger D, Garg A, Jack M, et al. The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Dec;101(12):4500–11.
36. 4. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care.* 2018 Jan 8;41(Supplement 1):S38–50.
37. Viswanathan V, Krishnan D, Kalra S, Chawla R, Tiwaskar M, Saboo B, et al. Insights on Medical Nutrition Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus: An Indian Perspective. *Adv Ther.* 2019 Mar 7;36(3):520–47.
38. 4. Lifestyle Management. *Diabetes Care.* 2017 Jan 15;40(Supplement 1):S33–43.
39. Wheeler ML, Dunbar SA, Jaacks LM, Karmally W, Mayer-Davis EJ, Wylie-Rosett J, et al. Macronutrients, Food Groups, and Eating Patterns in the Management of Diabetes: A systematic review of the literature, 2010. *Diabetes Care.* 2012 Feb 1;35(2):434–45.
40. Miller CK, Kristeller JL, Headings A, Nagaraja H. Comparison of a Mindful Eating Intervention to a Diabetes Self-Management Intervention Among Adults With Type 2 Diabetes. *Heal Educ Behav.* 2014 Apr 12;41(2):145–54.
41. Wadden TA. Eight-year weight losses with an intensive lifestyle intervention: The look AHEAD study. *Obesity.* 2014 Jan;22(1):5–13.
42. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet.* 2018 Feb;391(10120):541–51.
43. Nuttall FQ. Carbohydrate and Dietary Management of Individuals With Insulin-Requiring Diabetes. *Diabetes Care.* 1993 Jul 1;16(7):1039–42.
44. H DR de AP. Carbohydrate Counting in Diabetes. *Nutr Food Technol Open Access [Internet].* 2016;2(2). Available from: <https://sciforschenonline.org/journals/nutrition-food/NFTOA-2-124.php>
45. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KHK, MacLeod J, et al. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care.* 2019 May;42(5):731–54.
46. Bolla, Caretto, Laurenzi, Scavini, Piemonti. Low-Carb and Ketogenic Diets in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Nutrients.* 2019 Apr 26;11(5):962.
47. Huo R, Du T, Xu Y, Xu W, Chen X, Sun K, et al. Effects of Mediterranean-style diet on glycemic control, weight loss and cardiovascular risk factors among type 2 diabetes individuals: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr.* 2015 Nov 5;69(11):1200–8.
48. Esposito K. Effects of a Mediterranean-Style Diet on the Need for Antihyperglycemic Drug Therapy in Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *Ann Intern Med.* 2009 Sep 1;151(5):306.
49. Esposito K, Maiorino MI, Petrizzo M, Bellastella G, Giugliano D. The Effects of a Mediterranean Diet on the Need for Diabetes Drugs and Remission of Newly Diagnosed Type 2 Diabetes: Follow-up of a Randomized Trial. *Diabetes Care.* 2014 Jul;37(7):1824–30.
50. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med.* 2013 Apr 4;368(14):1279–90.

51. Boden G, Sargrad K, Homko C, Mozzoli M, Stein TP. Effect of a Low-Carbohydrate Diet on Appetite, Blood Glucose Levels, and Insulin Resistance in Obese Patients with Type 2 Diabetes. *Ann Intern Med.* 2005 Mar 15;142(6):403.
52. Powers MA, Bardsley J, Cypress M, Duker P, Funnell MM, Hess Fischl A, et al. Diabetes Self-management Education and Support in Type 2 Diabetes: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association, the American Association of Diabetes Educators, and the Academy of Nutrition and Dietetics. *Diabetes Care.* 2015 Jul;38(7):1372–82.
53. Imamura F, Micha R, Wu JHY, de Oliveira Otto MC, Otite FO, Abioye AI, et al. Effects of Saturated Fat, Polyunsaturated Fat, Monounsaturated Fat, and Carbohydrate on Glucose-Insulin Homeostasis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Controlled Feeding Trials. *Ma RCW, editor. PLOS Med.* 2016 Jul 19;13(7):e1002087.
54. 11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes–2020. *Diabetes Care.* 2020 Jan 20;43(Supplement 1):S135–51.
55. Reynolds AN, Akerman AP, Mann J. Dietary fibre and whole grains in diabetes management: Systematic review and meta-analyses. *PLoS Med.* 2020;
56. Balk EM, Tatsioni A, Lichtenstein AH, Lau J, Pittas AG. Effect of Chromium Supplementation on Glucose Metabolism and Lipids: A systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Care.* 2007 Aug 1;30(8):2154–63.
57. Gardner D, Dolores S. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. 10th ed. OH, United States: McGraw-Hill Education; 2017.
58. Vega-López S, Venn B, Slavin J. Relevance of the Glycemic Index and Glycemic Load for Body Weight, Diabetes, and Cardiovascular Disease. *Nutrients.* 2018 Sep 22;10(10):1361.
59. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2016 Nov 25;39(11):2065–79.
60. Sigal RJ, Kenny GP, Boulé NG, Wells GA, Prud'homme D, Fortier M, et al. Effects of Aerobic Training, Resistance Training, or Both on Glycemic Control in Type 2 Diabetes. *Ann Intern Med.* 2007 Sep 18;147(6):357.
61. Nelson KM, Reiber G, Boyko EJ. Diet and Exercise Among Adults With Type 2 Diabetes: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Diabetes Care.* 2002 Oct 1;25(10):1722–8.
62. DEFRONZO RA, BARZILAI N, SIMONSON DC. Mechanism of Metformin Action in Obese and Lean Noninsulin-Dependent Diabetic Subjects*. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991 Dec;73(6):1294–301.
63. Pernicova I, Korbonits M. Metformin—mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nat Rev Endocrinol.* 2014 Mar 7;10(3):143–56.
64. Madiraju AK, Erion DM, Rahimi Y, Zhang X-M, Braddock DT, Albright RA, et al. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. *Nature.* 2014 Jun 21;510(7506):542–6.
65. Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest.* 2001 Oct 15;108(8):1167–74.
66. Fullerton MD, Galic S, Marcinko K, Sikkema S, Pulinilkunnit T, Chen Z-P, et al. Single

- phosphorylation sites in Acc1 and Acc2 regulate lipid homeostasis and the insulin-sensitizing effects of metformin. *Nat Med*. 2013 Dec 3;19(12):1649–54.
67. Shaw RJ. The Kinase LKB1 Mediates Glucose Homeostasis in Liver and Therapeutic Effects of Metformin. *Science* (80-). 2005 Dec 9;310(5754):1642–6.
 68. Alessi DR, Sakamoto K, Bayascas JR. LKB1-Dependent Signaling Pathways. *Annu Rev Biochem*. 2006 Jun;75(1):137–63.
 69. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of Metformin in Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 1995 Aug 31;333(9):541–9.
 70. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Can J Cardiol*. 2018 May;34(5):575–84.
 71. Turner R. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998 Sep;352(9131):854–65.
 72. Kooy A, de Jager J, Lehert P, Bets D, Wulffelé MG, Donker AJM, et al. Long-term Effects of Metformin on Metabolism and Microvascular and Macrovascular Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med*. 2009 Mar 23;169(6):616.
 73. Hong J, Zhang Y, Lai S, Lv A, Su Q, Dong Y, et al. Effects of Metformin Versus Glipizide on Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease. *Diabetes Care*. 2013 May 1;36(5):1304–11.
 74. Schneider MB, Matsuzaki H, Haorah J, Ulrich A, Standop J, Ding X, et al. Prevention of pancreatic cancer induction in hamsters by metformin. *Gastroenterology*. 2001 Apr;120(5):1263–70.
 75. Evans JMM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, Alessi DR, Morris AD. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ*. 2005 Jun 4;330(7503):1304–5.
 76. Gandini S, Puntoni M, Heckman-Stoddard BM, Dunn BK, Ford L, DeCensi A, et al. Metformin and Cancer Risk and Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis Taking into Account Biases and Confounders. *Cancer Prev Res*. 2014 Sep 1;7(9):867–85.
 77. Zhang Z-J, Zheng Z-J, Shi R, Su Q, Jiang Q, Kip KE. Metformin for Liver Cancer Prevention in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jul;97(7):2347–53.
 78. Kang Xiao MS Fengxi Liu MD Juan Liu BS Jiwei Xu MS Qiuyun Wu BS Xiao Li MD. The effect of metformin on lung cancer risk and survival in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. 2020;
 79. Karnevi E, Said K, Andersson R, Rosendahl AH. Metformin-mediated growth inhibition involves suppression of the IGF-I receptor signalling pathway in human pancreatic cancer cells. *BMC Cancer*. 2013 Dec 10;13(1):235.
 80. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, Knowler WC, Marcovina SM, Orchard TJ, et al. Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Apr 1;101(4):1754–61.
 81. Bauman WA, Shaw S, Jayatilleke E, Spungen AM, Herbert V. Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin. *Diabetes Care*. 2000 Sep 1;23(9):1227–31.

82. Yeh H-C, Ting I-W, Tsai C-W, Wu J-Y, Kuo C-C. Serum lactate level and mortality in metformin-associated lactic acidosis requiring renal replacement therapy: a systematic review of case reports and case series. *BMC Nephrol.* 2017 Dec 10;18(1):229.
83. Lazarus B, Wu A, Shin J-I, Sang Y, Alexander GC, Secora A, et al. Association of Metformin Use With Risk of Lactic Acidosis Across the Range of Kidney Function. *JAMA Intern Med.* 2018 Jul 1;178(7):903.
84. ACR Manual On Contrast Media. 2020. 46 p.
85. Kanto K, Ito H, Noso S, Babaya N, Hiromine Y, Taketomo Y, et al. Effects of dosage and dosing frequency on the efficacy and safety of high-dose metformin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig.* 2018 May;9(3):587–93.
86. Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, Buse JB, Zagar AJ, Pinaire JA, et al. A Comparison of Lipid and Glycemic Effects of Pioglitazone and Rosiglitazone in Patients With Type 2 Diabetes and Dyslipidemia. *Diabetes Care.* 2005 Jul 1;28(7):1547–54.
87. Bril F, Kalavalapalli S, Clark VC, Lomonaco R, Soldevila-Pico C, Liu I-C, et al. Response to Pioglitazone in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis With vs Without Type 2 Diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018 Apr;16(4):558–566.e2.
88. Breunig IM, Shaya FT, McPherson ML, Snitker S. Development of Heart Failure in Medicaid Patients with Type 2 Diabetes Treated with Pioglitazone, Rosiglitazone, or Metformin. *J Manag Care Pharm.* 2014 Sep;20(9):895–903.
89. Graham DJ, Ouellet-Hellstrom R, MaCurdy TE, Ali F, Sholley C, Worrall C, et al. Risk of Acute Myocardial Infarction, Stroke, Heart Failure, and Death in Elderly Medicare Patients Treated With Rosiglitazone or Pioglitazone. *JAMA.* 2010 Jul 28;304(4):411.
90. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med.* 2004 Sep 9;351(11):1106–18.
91. Guan Y, Hao C, Cha DR, Rao R, Lu W, Kohan DE, et al. Thiazolidinediones expand body fluid volume through PPAR γ stimulation of ENaC-mediated renal salt absorption. *Nat Med.* 2005 Aug 10;11(8):861–6.
92. King A, Armstrong D CS. Clinical observations of weight gain associated with pioglitazone: 5 years. In 2005.
93. Myers MG, Burant CF. PPAR- γ action: it's all in your head. *Nat Med.* 2011 May 5;17(5):544–5.
94. Fong DS, Contreras R. Glitazone Use Associated with Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol.* 2009 Apr;147(4):583–586.e1.
95. Idris I, Warren G, Donnelly R. Association Between Thiazolidinedione Treatment and Risk of Macular Edema Among Patients With Type 2 Diabetes. *Arch Intern Med.* 2012 Jul 9;172(13).
96. Hong F, Xu P, Zhai Y. The Opportunities and Challenges of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors Ligands in Clinical Drug Discovery and Development. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2018 Jul 27;19(8):2189. Available from: <http://www.mdpi.com/1422-0067/19/8/2189>
97. Ali AA, Weinstein RS, Stewart SA, Parfitt AM, Manolagas SC, Jilka RL. Rosiglitazone Causes Bone Loss in Mice by Suppressing Osteoblast Differentiation and Bone Formation. *Endocrinology.* 2005 Mar;146(3):1226–35.

98. Dormandy J, Bhattacharya M, van Troostenburg de Bruyn A-R. Safety and Tolerability of Pioglitazone in High-Risk Patients with Type 2 Diabetes. *Drug Saf.* 2009;32(3):187–202.
99. Ünlüsoy MC, İnceli Hİ. Diyabet Tedavisinde SGLT2 İnhibitörleri. *FABAD J Pharm Sci.* 2018;43(2):157–70.
100. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: Sodium glucose co-transport (SGLT) inhibitors. Systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Med.* 2012 Jun 15;44(4):375–93.
101. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondü N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017 Aug 17;377(7):644–57.
102. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Nov 26;373(22):2117–28.
103. Anker SD, Butler J. Empagliflozin, calcium, and SGLT1/2 receptor affinity: another piece of the puzzle. *ESC Hear Fail.* 2018 Aug;5(4):549–51.
104. Garg SK, Peters AL, Buse JB, Danne T. Strategy for Mitigating DKA Risk in Patients with Type 1 Diabetes on Adjunctive Treatment with SGLT Inhibitors: A STICH Protocol. *Diabetes Technol Ther.* 2018 Sep;20(9):571–5.
105. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019 Jan 24;380(4):347–57.
106. DPP-4 İnhibitörleri ve Diabetes Mellitus Tedavisi. *Turkish J Fam Med Prim Care.* 2012;6(3):45–8.
107. Bergman AJ, Cote J, Yi B, Marbury T, Swan SK, Smith W, et al. Effect of Renal Insufficiency on the Pharmacokinetics of Sitagliptin, a Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor. *Diabetes Care.* 2007 Jul 1;30(7):1862–4.
108. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Jul 16;373(3):232–42.
109. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 2013 Oct 3;369(14):1317–26.
110. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P, et al. Heart Failure, Saxagliptin, and Diabetes Mellitus: Observations from the SAVOR-TIMI 53 Randomized Trial. *Circulation.* 2014 Oct 28;130(18):1579–88.
111. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk. *JAMA.* 2019 Jan 1;321(1):69.
112. McGill JB, Sloan L, Newman J, Patel S, Sauce C, von Eynatten M, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Severe Renal Impairment: A 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care.* 2013 Feb 1;36(2):237–44.
113. Summary of the European public assessment report (EPAR) for Galvus [Internet]. 2020. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-

114. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez AT, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2015 May;385(9982):2067–76.
115. Elashoff M, Matveyenko A V., Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, Pancreatic, and Thyroid Cancer With Glucagon-Like Peptide-1–Based Therapies. *Gastroenterology*. 2011 Jul;141(1):150–6.
116. Pathak R, Bridgeman MB. Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitors In the Management of Diabetes. *P T*. 2010 Sep;35(9):509–13.
117. Tella SH, Rendell MS. DPP-4 inhibitors: focus on safety. *Expert Opin Drug Saf*. 2015 Jan 2;14(1):127–40.
118. Koliaki C, Doupis J. Incretin-based therapy: a powerful and promising weapon in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Ther*. 2011 May 28;2(2):101–21.
119. Nauck MA, Niedereichholz U, Ettler R, Holst JJ, Ørskov C, Ritzel R, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans. *Am J Physiol Metab*. 1997 Nov 1;273(5):E981–8.
120. Kapitza C, Forst T, Coester H-V, Poitiers F, Ruus P, Hincelin-Méry A. Pharmacodynamic characteristics of lixisenatide once daily versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin. *Diabetes, Obes Metab*. 2013 Jul;15(7):642–9.
121. Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, Webb DR, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A systematic review and mixed-treatment comparison analysis. *Diabetes, Obes Metab*. 2017 Apr;19(4):524–36.
122. Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Oct 5;
123. Eng J, Kleinman WA, Singh L, Singh G, Raufman JP. Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from *Heloderma suspectum* venom. Further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas. *J Biol Chem*. 1992 Apr 15;267(11):7402–5.
124. Singh S, Wright EE, Kwan AYM, Thompson JC, Syed IA, Korol EE, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with basal insulins for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obes Metab*. 2017 Feb;19(2):228–38.
125. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Jul 28;375(4):311–22.
126. Rosenstock J, Raccach D, Koranyi L, Maffei L, Boka G, Miossec P, et al. Efficacy and Safety of Lixisenatide Once Daily Versus Exenatide Twice Daily in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Metformin: A 24-week, randomized, open-label, active-controlled study (GetGoal-X). *Diabetes Care*. 2013 Oct 1;36(10):2945–51.
127. Sekar R, Singh K, Arokiaraj AWR, Chow BKC. Pharmacological Actions of Glucagon-Like Peptide-1, Gastric Inhibitory Polypeptide, and Glucagon. In: *International Review of Cell and Molecular Biology*. 2016. p. 279–341.

128. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019 Jul;394(10193):121–30.
129. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1834–44.
130. Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T, Dawson DW, Atkinson M, Butler PC. Marked Expansion of Exocrine and Endocrine Pancreas With Incretin Therapy in Humans With Increased Exocrine Pancreas Dysplasia and the Potential for Glucagon-Producing Neuroendocrine Tumors. *Diabetes*. 2013 Jul 1;62(7):2595–604.
131. Egan AG, Blind E, Dunder K, de Graeff PA, Hummer BT, Bourcier T, et al. Pancreatic Safety of Incretin-Based Drugs — FDA and EMA Assessment. *N Engl J Med*. 2014 Feb 27;370(9):794–7.
132. Vallatharasu Y, Hayashi-Tanner Y, Polewski PJ, Bottner WA, Rosenstein LJ, Uprety D, et al. Severe, prolonged thrombocytopenia in a patient sensitive to exenatide. *Am J Hematol*. 2019 Mar;94(3):E78–80.
133. Bjerre Knudsen L, Madsen LW, Andersen S, Almholzt K, de Boer AS, Drucker DJ, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Activate Rodent Thyroid C-Cells Causing Calcitonin Release and C-Cell Proliferation. *Endocrinology*. 2010 Apr 1;151(4):1473–86.
134. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu. 2019.
135. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Rutten GE, Van Weel C. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 20;
136. Holman RR, Cull CA, Turner RC. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (U.K. Prospective Diabetes Study 44). *Diabetes Care*. 1999 Jun 1;22(6):960–4.
137. Chiasson J-L, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, et al. Acarbose Treatment and the Risk of Cardiovascular Disease and Hypertension in Patients With Impaired Glucose Tolerance. *JAMA*. 2003 Jul 23;290(4):486.
138. Yalow RS, Berson SA. Plasma Insulin Concentrations in Nondiabetic and Early Diabetic Subjects: Determinations by a New Sensitive Immuno-assay Technic. *Diabetes*. 1960 Jul 1;9(4):254–60.
139. Hermann LS, Schersten B, Bitzen P-O, Kjellstrom T, Lindgarde F, Melander A. Therapeutic Comparison of Metformin and Sulfonylurea, Alone and in Various Combinations: A double-blind controlled study. *Diabetes Care*. 1994 Oct 1;17(10):1100–9.
140. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Berger Z, et al. Diabetes Medications as Monotherapy or Metformin-Based Combination Therapy for Type 2 Diabetes. *Ann Intern Med*. 2016 Jun 7;164(11):740.
141. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, Zinman B, Espeland MA, Woerle HJ, et al. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA*. 2019 Sep 24;322(12):1155.
142. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive Blood

- Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Jun 12;358(24):2560–72.
143. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/sulfonylureas-and-meglitinides-in-the-treatment-of-type-2-diabetes-mellitus>
 144. Kim SH. Maturity-onset diabetes of the young: What do clinicians need to know? *Diabetes Metab J*. 2015;39(6):468–77.
 145. Wolffenbuttel BHR, Landgraf R. A 1-year multicenter randomized double-blind comparison of repaglinide and glyburide for the treatment of type 2 diabetes. Dutch and German Repaglinide Study Group. *Diabetes Care*. 1999 Mar 1;22(3):463–7.
 146. Ambavane V, Patil R, Ainapure SS. Repaglinide: a short acting insulin secretagogue for postprandial hyperglycaemia. *J Postgrad Med*. 2002;48(3):246–8.
 147. Hasslacher C. Safety and Efficacy of Repaglinide in Type 2 Diabetic Patients With and Without Impaired Renal Function. *Diabetes Care*. 2003 Mar 1;26(3):886–91.
 148. Black C, Donnelly P, McIntyre L, Royle P, Shepherd JJ, Thomas S. Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Apr 18;
 149. Holman RR, Haffner SM, McMurray JJ, Bethel MA, Holzhauer B, Hua TA, et al. Effect of Nateglinide on the Incidence of Diabetes and Cardiovascular Events. *N Engl J Med*. 2010 Apr 22;362(16):1463–76.
 150. Ruth S Weinstock, MD P. General principles of insulin therapy in diabetes mellitus [Internet]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/general-principles-of-insulin-therapy-in-diabetes-mellitus>
 151. Davidson MB, Navar MD, Echeverry D, Duran P. U-500 Regular Insulin: Clinical experience and pharmacokinetics in obese, severely insulin-resistant type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2010 Feb 1;33(2):281–3.
 152. Gentile S, Fusco A, Colarusso S, Piscopo M, Improta MR, Corigliano M, et al. A randomized, open-label, comparative, crossover trial on preference, efficacy, and safety profiles of lispro insulin u-100 versus concentrated lispro insulin u-200 in patients with type 2 diabetes mellitus: a possible contribution to greater treatment ad. *Expert Opin Drug Saf*. 2018 May 4;17(5):445–50.
 153. Heinemann L, Baughman R, Boss A, Hompesch M. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of a Novel Inhaled Insulin. *J Diabetes Sci Technol*. 2017 Jan 9;11(1):148–56.
 154. Pittas AG, Westcott GP, Balk EM. Efficacy, safety, and patient acceptability of Technosphere inhaled insulin for people with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 Nov;3(11):886–94.
 155. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Apr 18;
 156. Siegmund T, Weber S, Blankenfeld H, Oeffner A, Schumm-Draeger P-M. Comparison of Insulin Glargine Versus NPH Insulin in People with Type 2 Diabetes Mellitus Under Outpatient-Clinic Conditions for 18 Months Using a Basal-Bolus Regimen with a Rapid-Acting Insulin Analogue as Mealtime Insulin. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2007 Jun 8;115(06):349–53.

157. Home P, Bartley P, Russell-Jones D, Hanaire-Broutin H, Heeg J-E, Abrams P, et al. Insulin Detemir Offers Improved Glycemic Control Compared With NPH Insulin in People With Type 1 Diabetes: A randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2004 May 1;27(5):1081–7.
158. Sanches ACC, Correr CJ, Venson R, Pontarolo R. Revisiting the efficacy of long-acting insulin analogues on adults with type 1 diabetes using mixed-treatment comparisons. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011 Dec;94(3):333–9.
159. Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Schernthaner G. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2008 Mar 16;51(3):408–16.
160. Koren R, Toledano Y, Hod M. The use of insulin detemir during pregnancy: a safety evaluation. *Expert Opin Drug Saf*. 2015 Apr 3;14(4):593–9.
161. Iwamoto Y. Insulin glargine (HOE901). *Nippon rinsho Japanese J Clin Med*. 2002;60 Suppl 9(5):503–10.
162. Becker RHA, Dahmen R, Bergmann K, Lehmann A, Jax T, Heise T. New Insulin Glargine 300 units{middle dot}mL-1 Provides a More Even Activity Profile and Prolonged Glycemic Control at Steady State Compared With Insulin Glargine 100 units{middle dot}mL-1. *Diabetes Care*. 2014 Aug 22;
163. Riddle MC, Bolli GB, Ziemien M, Muehlen-Bartmer I, Bizet F, Home PD. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: Glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). *Diabetes Care*. 2014;
164. Heller S, Buse J, Fisher M, Garg S, Marre M, Merker L, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet*. 2012 Apr;379(9825):1489–97.
165. Garber AJ, King AB, Prato S Del, Sreenan S, Balci MK, Muñoz-Torres M, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet*. 2012 Apr;379(9825):1498–507.
166. Nishimura E, Sørensen AR, Hansen BF, Stidsen CE, Olsen GS, Schäffer L, et al. Insulin degludec: A new ultra-long, basal insulin designed to maintain full metabolic effect while minimizing mitogenic potential. *Diabetologia*. 2010;
167. Ratner RE, Gough SCL, Mathieu C, Del Prato S, Bode B, Mersebach H, et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes, Obes Metab*. 2013 Feb;15(2):175–84.
168. Zib I, Raskin P. Novel insulin analogues and its mitogenic potential. *Diabetes, Obes Metab*. 2006 Nov;8(6):611–20.
169. Davis M, Beck R, Home P, Sandow J, Ferris F. Early Retinopathy Progression in Four Randomized Trials Comparing Insulin Glargine and Nph Insulin. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2007 May 3;115(04):240–3.
170. Rosenstock J, Fonseca V, McGill JB, Riddle M, Hallé J-P, Hramiak I, et al. Similar progression of diabetic retinopathy with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn

- (NPH) insulin in patients with type 2 diabetes: a long-term, randomised, open-label study. *Diabetologia*. 2009 Sep 13;52(9):1778–88.
171. Hemkens LG, Grouven U, Bender R, Günster C, Gutschmidt S, Selke GW, et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia*. 2009 Sep 30;52(9):1732–44.
 172. Colhoun HM. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. *Diabetologia*. 2009 Sep 15;52(9):1755–65.
 173. Önmez A. Diabetes Mellitus'ta Mikrovasküler Komplikasyonların Yönetimi. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilim Enstitüsü Derg*. 2017;7(2):117–9.
 174. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol*. 2001 Dec 24;48(5):643–8.
 175. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 1993 Sep 30;329(14):977–86.
 176. Babaei-Jadidi R, Karachalias N, Kupich C, Ahmed N, Thornalley PJ. High-dose thiamine therapy counters dyslipidaemia in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetologia*. 2004 Dec 11;47(12):2235–46.
 177. Quinn M, Angelico MC, Warram JH, Krolewski AS. Familial factors determine the development of diabetic nephropathy in patients with IDDM. *Diabetologia*. 1996 Aug;39(8):940–5.
 178. Clustering of Long-Term Complications in Families With Diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes*. 1997 Nov 1;46(11):1829–39.
 179. Harris MI, Hadden WC, Knowler WC, Bennett PH. Prevalence of Diabetes and Impaired Glucose Tolerance and Plasma Glucose Levels in U.S. Population Aged 20–74 Yr. *Diabetes*. 1987 Apr 1;36(4):523–34.
 180. Shin ES, Sorenson CM, Sheibani N. Diabetes and retinal vascular dysfunction. *J Ophthalmic Vis Res*. 2014;9(3):362–73.
 181. Aiello LM. Perspectives on diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2003 Jul;136(1):122–35.
 182. Klein R. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1984 Apr 1;102(4):527.
 183. Chew EY, Mills JL, Metzger BE, Remaley NA, Jovanovic-Peterson L, Knopp RH, et al. Metabolic control and progression of retinopathy. The Diabetes in Early Pregnancy Study. National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study. *Diabetes Care*. 1995 May;18(5):631–7.
 184. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes Care*. 2000 Aug;23(8):1084–91.
 185. Aiello LP, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, Ferris FL, et al. Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*. 1998 Jan 1;21(1):143–56.
 186. Andersen AR, Christiansen JS, Andersen JK, Kreiner S, Deckert T. Diabetic nephropathy in

- type 1 (insulin-dependent) diabetes: An epidemiological study. *Diabetologia*. 1983 Dec;25(6).
187. Parving H-H, Lewis JB, Ravid M, Remuzzi G, Hunsicker LG. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: A global perspective. *Kidney Int*. 2006 Jun;69(11):2057–63.
 188. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The Stages in Diabetic Renal Disease: With Emphasis on the Stage of Incipient Diabetic Nephropathy. *Diabetes*. 1983 Jun 1;32(Supplement_2):64–78.
 189. Thomas MC, Burns WC, Cooper ME. Tubular changes in early diabetic nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2005 Apr;12(2):177–86.
 190. Van Bommel EJM, Lytvyn Y, Perkins BA, Soleymanlou N, Fagan NM, Koitka-Weber A, et al. Renal hemodynamic effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in hyperfiltering people with type 1 diabetes and people with type 2 diabetes and normal kidney function. *Kidney Int*. 2020 Apr;97(4):631–5.
 191. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski AS. Regression of Microalbuminuria in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2003 Jun 5;348(23):2285–93.
 192. de Boer IH, Gao X, Cleary PA, Bebu I, Lachin JM, Molitch ME, et al. Albuminuria Changes and Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016 Nov 7;11(11):1969–77.
 193. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int*. 2003 Jan;63(1):225–32.
 194. Parving H-H, Andersen AR, Smidt UM, Edsberg B, Sandahl Christiansen J. Diabetic nephropathy and arterial hypertension. *Diabetologia*. 1983 Jan;24(1).
 195. Packham DK, Alves TP, Dwyer JP, Atkins R, de Zeeuw D, Cooper M, et al. Relative Incidence of ESRD Versus Cardiovascular Mortality in Proteinuric Type 2 Diabetes and Nephropathy: Results From the DIAMETRIC (Diabetes Mellitus Treatment for Renal Insufficiency Consortium) Database. *Am J Kidney Dis*. 2012 Jan;59(1):75–83.
 196. De Boer IH, Afkarian M, Rue TC, Cleary PA, Lachin JM, Molitch ME, et al. Renal Outcomes in Patients with Type 1 Diabetes and Macroalbuminuria. *J Am Soc Nephrol*. 2014 Oct;25(10):2342–50.
 197. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care*. 2019 Jan;42(Supplement 1):S124–38.
 198. Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, Collins AJ, Eckardt K-U, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: Approaches and initiatives – a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int*. 2007 Aug;72(3):247–59.
 199. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y (Lucy), Castro AF, Feldman HI, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med*. 2009 May 5;150(9):604.
 200. Levey AS. A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation. *Ann Intern Med*. 1999 Mar 16;130(6):461.
 201. MacIsaac RJ, Ekinci EI, Premaratne E, Lu ZX, Seah J, Li Y, et al. The Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation does not improve the

- underestimation of Glomerular Filtration Rate (GFR) in people with diabetes and preserved renal function. *BMC Nephrol.* 2015 Dec 3;16(1):198.
202. Cherney DZI, Sochett EB, Dekker MG, Perkins BA. Ability of cystatin C to detect acute changes in glomerular filtration rate provoked by hyperglycaemia in uncomplicated Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2010 Dec;27(12):1358–65.
 203. Lemoine S, Guebre-Egziabher F, Sens F, Nguyen-Tu M-S, Juillard L, Dubourg L, et al. Accuracy of GFR Estimation in Obese Patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014 Apr 7;9(4):720–7.
 204. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Hommel E, Mathiesen ER, Svendsen PA. Effect of antihypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy. *BMJ.* 1987 Jun 6;294(6585):1443–7.
 205. Mogensen CE. Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *BMJ.* 1982 Sep 11;285(6343):685–8.
 206. Fujita H, Morii T, Fujishima H, Sato T, Shimizu T, Hosoba M, et al. The protective roles of GLP-1R signaling in diabetic nephropathy: possible mechanism and therapeutic potential. *Kidney Int.* 2014 Mar;85(3):579–89.
 207. Rastogi A, Bhansali A. SGLT2 Inhibitors Through the Windows of EMPA-REG and CANVAS Trials: A Review. *Diabetes Ther.* 2017 Dec 26;8(6):1245–51.
 208. Chobanian A V., Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003 Dec;42(6):1206–52.
 209. Barnett AH, Bilous R, Bojestig M, Crepaldi G, Nosadini R, Chaturvedi N, et al. Should All Patients with Type 1 Diabetes Mellitus and Microalbuminuria Receive Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors? *Ann Intern Med.* 2001 Mar 6;134(5):370.
 210. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving H-H, et al. Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2001 Sep 20;345(12):861–9.
 211. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective Effect of the Angiotensin-Receptor Antagonist Irbesartan in Patients with Nephropathy Due to Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2001 Sep 20;345(12):851–60.
 212. Pedrini MT. The Effect of Dietary Protein Restriction on the Progression of Diabetic and Nondiabetic Renal Diseases. *Ann Intern Med.* 1996 Apr 1;124(7):627.
 213. Robertson LM, Waugh N, Robertson A. Protein restriction for diabetic renal disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Oct 17;
 214. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017 Jan 20;40(1):136–54.
 215. Pirart J. Diabetes Mellitus and Its Degenerative Complications: A Prospective Study of 4,400 Patients Observed Between 1947 and 1973. *Diabetes Care.* 1978 May 1;1(3):168–88.
 216. Alleman CJM, Westerhout KY, Hensen M, Chambers C, Stoker M, Long S, et al. Humanistic and economic burden of painful diabetic peripheral neuropathy in Europe: A review of the literature. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015 Aug;109(2):215–25.

217. Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz A V., de Rekeneire N, Resnick HE, Zmuda JM, et al. Reduced Peripheral Nerve Function Is Related to Lower Hip BMD and Calcaneal QUS in Older White and Black Adults: The Health, Aging, and Body Composition Study. *J Bone Miner Res.* 2006 Jul 31;21(11):1803–10.
218. Martins-Mendes D, Monteiro-Soares M, Boyko EJ, Ribeiro M, Barata P, Lima J, et al. The independent contribution of diabetic foot ulcer on lower extremity amputation and mortality risk. *J Diabetes Complications.* 2014 Sep;28(5):632–8.
219. Bytzer P, Talley NJ, Leemon M, Young LJ, Jones MP, Horowitz M. Prevalence of Gastrointestinal Symptoms Associated With Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med.* 2001 Sep 10;161(16):1989.
220. Maleki D, Locke GR, Camilleri M, Zinsmeister AR, Yawn BP, Leibson C, et al. Gastrointestinal Tract Symptoms Among Persons With Diabetes Mellitus in the Community. *Arch Intern Med.* 2000 Oct 9;160(18):2808.
221. Parkman HP, Yates K, Hasler WL, Nguyen L, Pasricha PJ, Snape WJ, et al. Similarities and Differences Between Diabetic and Idiopathic Gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011 Dec;9(12):1056–64.
222. Pontiroli AE, Cortelazzi D, Morabito A. Female Sexual Dysfunction and Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Sex Med.* 2013 Apr;10(4):1044–51.
223. Inman BA, St. Sauver JL, Jacobson DJ, McGree ME, Nehra A, Lieber MM, et al. A Population-Based, Longitudinal Study of Erectile Dysfunction and Future Coronary Artery Disease. *Mayo Clin Proc.* 2009 Feb;84(2):108–13.
224. Perkins BA, Bril V. Early Vascular Risk Factor Modification in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 2005 Jan 27;352(4):408–9.
225. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Greene DA. A Practical Two-Step Quantitative Clinical and Electrophysiological Assessment for the Diagnosis and Staging of Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care.* 1994 Nov 1;17(11):1281–9.
226. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med.* 2004 Feb;21(2):114–21.
227. Treatment of Painful Diabetic Neuropathy With Topical Capsaicin. *Arch Intern Med.* 1991 Nov 1;151(11):2225.
228. Barbano RL, Herrmann DN, Hart-Gouleau S, Pennella-Vaughan J, Lodewick PA, Dworkin RH. Effectiveness, Tolerability, and Impact on Quality of Life of the 5% Lidocaine Patch in Diabetic Polyneuropathy. *Arch Neurol.* 2004 Jun 1;61(6):914.
229. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, Other Risk Factors, and 12-Yr Cardiovascular Mortality for Men Screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care.* 1993 Feb 1;16(2):434–44.
230. Kannel WB. Diabetes and Cardiovascular Disease. *JAMA.* 1979 May 11;241(19):2035.
231. Turner RC. The U.K. Prospective Diabetes Study: A review. *Diabetes Care.* 1998 Dec 1;21(Supplement_3):C35–8.
232. Vriens B, D'Abate F, Ozdemir BA, Fenner C, Maynard W, Budge J, et al. Clinical examination and non-invasive screening tests in the diagnosis of peripheral artery disease in

- people with diabetes-related foot ulceration. *Diabet Med*. 2018 Jul;35(7):895–902.
233. Hepburn DA, Deary IJ, Frier BM, Patrick AW, Quinn JD, Fisher BM. Symptoms of Acute Insulin-Induced Hypoglycemia in Humans With and Without IDDM: Factor-Analysis Approach. *Diabetes Care*. 1991 Nov 1;14(11):949–57.
 234. Cryer PE. Hypoglycemia, functional brain failure, and brain death. *J Clin Invest*. 2007 Apr 2;117(4):868–70.
 235. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and Diabetes: A Report of a Workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 May 1;98(5):1845–59.
 236. Heller SR. Glucose Concentrations of Less Than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) Should Be Reported in Clinical Trials: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes: Table 1. *Diabetes Care*. 2017 Jan;40(1):155–7.
 237. Gürdöl F. *Tıbbi Biyokimya*. 2018 3.Baskı. 641–646 p.
 238. Gümüştas K, Atukeren P. Oksidatif ve Nitrozatif Stresin Psikiyatrik Bozukluklarla İlişkisi. *İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri*. 2008;
 239. Lightfoot YL, Blanco LP, Kaplan MJ. Metabolic abnormalities and oxidative stress in lupus. *Curr Opin Rheumatol*. 2017 Sep;29(5):442–9.
 240. Morelli R, Russo-Volpe S, Bruno N, Lo Scalzo R. Fenton-Dependent Damage to Carbohydrates: Free Radical Scavenging Activity of Some Simple Sugars. *J Agric Food Chem*. 2003 Dec;51(25):7418–25.
 241. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: Source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med*. 1991 Sep;91(3):S14–22.
 242. Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, et al. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging*. 2018 Apr;Volume 13:757–72.
 243. Chandrasekaran A, Idelchik M del PS, Melendez JA. Redox control of senescence and age-related disease. *Redox Biol*. 2017 Apr;11:91–102.
 244. Fuente M, Miquel J. An Update of the Oxidation-Inflammation Theory of Aging: The Involvement of the Immune System in Oxi-Inflamm-Aging. *Curr Pharm Des*. 2009 Sep 1;15(26):3003–26.
 245. De Cristofaro R, Rocca B, Vitacolonna E, Falco A, Marchesani P, Ciabattoni G, et al. Lipid and protein oxidation contribute to a prothrombotic state in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Thromb Haemost*. 2003 Feb;1(2):250–6.
 246. Zhang Q, Ames JM, Smith RD, Baynes JW, Metz TO. A Perspective on the Maillard Reaction and the Analysis of Protein Glycation by Mass Spectrometry: Probing the Pathogenesis of Chronic Disease. *J Proteome Res*. 2009 Feb 6;8(2):754–69.
 247. Mitsuhashi T, Vlassara H, Founds H., Li YM. Standardizing the immunological measurement of advanced glycation endproducts using normal human serum. *J Immunol Methods*. 1997 Aug;207(1):79–88.
 248. Brownlee M. The Pathobiology of Diabetic Complications: A Unifying Mechanism. *Diabetes*. 2005 Jun 1;54(6):1615–25.

249. Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. *Am J Physiol Physiol*. 1996 Nov 1;271(5):C1424–37.
250. Du XL, Edelstein D, Dimmeler S, Ju Q, Sui C, Brownlee M. Hyperglycemia inhibits endothelial nitric oxide synthase activity by posttranslational modification at the Akt site. *J Clin Invest*. 2001 Nov 1;108(9):1341–8.
251. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem*. 2004 Apr;37(4):277–85.
252. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*. 2005 Dec;38(12):1103–11.
253. Kannan S, Mahadevan S, Ramji B, Jayapaul M, Kumaravel V. LDL-cholesterol: Friedewald calculated versus direct measurement-study from a large Indian laboratory database. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014;18(4):502.
254. Stevens LA, Li S, Kurella Tamura M, Chen S-C, Vassalotti JA, Norris KC, et al. Comparison of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Equations: Risk Factors for and Complications of CKD and Mortality in the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis*. 2011 Mar;57(3):S9–16.
255. Nagaya T, Yoshida H, Takahashi H, Kawai M. Increases in body mass index, even within non-obese levels, raise the risk for Type 2 diabetes mellitus: a follow-up study in a Japanese population. *Diabet Med*. 2005 Aug;22(8):1107–11.
256. Noale M, Maggi S, Zanoni S, Limongi F, Zamboni S, Crepaldi G. The metabolic syndrome, incidence of diabetes and mortality among the elderly: The Italian Longitudinal Study of Ageing. *Diabetes Metab*. 2012 Apr;38(2):135–41.
257. Bays HE, Chapman RH, Grandy S. The relationship of body mass index to diabetes mellitus, hypertension and dyslipidaemia: comparison of data from two national surveys. *Int J Clin Pract*. 2007 Apr 10;61(5):737–47.
258. Gray N, Picone G, Sloan F, Yashkin A. Relation between BMI and Diabetes Mellitus and Its Complications among US Older Adults. *South Med J*. 2015 Jan;108(1):29–36.
259. Mohammadi K, Chalmers J, Herrington W, Li Q, Mancini G, Marre M, et al. Associations between body mass index and the risk of renal events in patients with type 2 diabetes. *Nutr Diabetes*. 2018 Dec 17;8(1):7.
260. Sonmez A, Yumuk V, Haymana C, Demirci I, Barcin C, Kiyici S, et al. Impact of Obesity on the Metabolic Control of Type 2 Diabetes: Results of the Turkish Nationwide Survey of Glycemic and Other Metabolic Parameters of Patients with Diabetes Mellitus (TEMDO Obesity Study). *Obes Facts*. 2019;12(2):167–78.
261. Satman I, Yilmaz T, Sengul 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 Sep 1;25(9):1551–6.
262. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. *Obe Metab*. 2005 Sep 15;2(3):47–9.
263. Sonmez A, Bayram F, Barcin C, Ozsan M, Kaya A, Gedik V. Waist Circumference Cutoff Points to Predict Obesity, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk in Turkish Adults. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:1–7.

264. Ismail N, Becker B, Strzelczyk P, Ritz E. Renal disease and hypertension in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int.* 1999 Jan;55(1):1–28.
265. DeMarco VG, Aroor AR, Sowers JR. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. *Nat Rev Endocrinol.* 2014 Jun 15;10(6):364–76.
266. Kshirsagar A V., Carpenter M, Bang H, Wyatt SB, Colindres RE. Blood Pressure Usually Considered Normal Is Associated with an Elevated Risk of Cardiovascular Disease. *Am J Med.* 2006 Feb;119(2):133–41.
267. Jiang X, Liu X, Wu S, Zhang GQ, Peng M, Wu Y, et al. Metabolic syndrome is associated with and predicted by resting heart rate: a cross-sectional and longitudinal study. *Heart.* 2015 Jan 1;101(1):44–9.
268. Wu S, Liu X, Zhu C, Wei X, Li H, DU X, et al. [Impact of resting heart rate on new-onset diabetes in population without hypertension]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2013 Nov;41(11):968–73.
269. Aune D, ó Hartaigh B, Vatten LJ. Resting heart rate and the risk of type 2 diabetes: A systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015 Jun;25(6):526–34.
270. Care D, Suppl SS. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care.* 2020 Jan 20;43(Supplement 1):S66–76.
271. Erkus E, Aktas G, Kocak MZ, Duman TT, Atak BM, Savli H. Diabetic regulation of subjects with type 2 diabetes mellitus is associated with serum vitamin D levels. *Rev Assoc Med Bras.* 2019 Jan;65(1):51–5.
272. Bhatta S, Singh S, Gautam S, Osti BP. Mean Platelet Volume and Platelet Count in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Impaired Fasting Glucose. *J Nepal Health Res Counc.* 2019 Jan 28;16(41):392–5.
273. Aktas G, Kocak MZ, Taslamacioglu Duman T, Erkus E, Atak BM, Sit M, et al. Mean Platelet Volume (MPV) as an inflammatory marker in type 2 diabetes mellitus and obesity. *Bali Med J.* 2018 Oct 3;7(3).
274. Aktas G, Kocak MZ, Bilgin S, Atak BM, Duman TT, Kurtkulagi O. Uric acid to HDL cholesterol ratio is a strong predictor of diabetic control in men with type 2 diabetes mellitus. *Aging Male.* 2019 Oct 16;1–5.
275. Fonseca VA. Defining and Characterizing the Progression of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2009 Nov 1;32(suppl_2):S151–6.
276. Voigt M, Schmidt S, Lehmann T, Köhler B, Kloos C, Voigt U, et al. Prevalence and Progression Rate of Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Patients in Correlation with the Duration of Diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2018 Oct 28;126(09):570–6.
277. Nyssönen K. Ascorbate and urate are the strongest determinants of plasma antioxidative capacity and serum lipid resistance to oxidation in Finnish men. *Atherosclerosis.* 1997 Apr;130(1–2):223–33.
278. Patterson RA, Horsley ETM, Leake DS. Prooxidant and antioxidant properties of human serum ultrafiltrates toward LDL. *J Lipid Res.* 2003 Mar;44(3):512–21.
279. Li Q, Li X, Kwong JS-W, Chen H, Sun X, Tian H, et al. Diagnosis and treatment for hyperuricaemia and gout: a protocol for a systematic review of clinical practice guidelines and

consensus statements. *BMJ Open*. 2017 Jun;7(6):e014928.

280. Bhole V, Choi JWJ, Woo Kim S, de Vera M, Choi H. Serum Uric Acid Levels and the Risk of Type 2 Diabetes: A Prospective Study. *Am J Med*. 2010 Oct;123(10):957–61.
281. Lin X, Xu L, Zhao D, Luo Z, Pan S. Correlation between serum uric acid and diabetic peripheral neuropathy in T2DM patients. *J Neurol Sci*. 2018 Feb;385:78–82.
282. Bonakdaran S, Hami M, Shakeri MT. Hyperuricemia and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *Iran J Kidney Dis*. 2011 Jan;5(1):21–4.
283. Vinuthinee-Naidu M-N, Zunaina E, Azreen-Redzal A, Nyi-Nyi N. Correlation of retinal nerve fibre layer and macular thickness with serum uric acid among type 2 diabetes mellitus. *BMC Ophthalmol*. 2017 Dec 14;17(1):91.
284. Kocak MZ, Aktas G, Duman TT, Atak BM, Savli H. Is Uric Acid elevation a random finding or a causative agent of diabetic nephropathy? *Rev Assoc Med Bras*. 2019 Sep;65(9):1155–60.
285. Wardhana W, Rudijanto A. Effect of Uric Acid on Blood Glucose Levels. *Acta medica Indonesiana*. 2018.
286. Wu L, Parhofer KG. Diabetic dyslipidemia. *Metabolism*. 2014 Dec;63(12):1469–79.
287. Hirano T. Pathophysiology of Diabetic Dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb*. 2018 Sep 1;25(9):771–82.
288. Bamanikar S, Bamanikar A, Arora A. Study of Serum urea and Creatinine in Diabetic and non-diabetic patients in in a tertiary teaching hospital. *J Med Res*. 2016;2(1):12–5.
289. Seki M, Nakayama M, Sakoh T, Yoshitomi R, Fukui A, Katafuchi E, et al. Blood urea nitrogen is independently associated with renal outcomes in Japanese patients with stage 3–5 chronic kidney disease: a prospective observational study. *BMC Nephrol*. 2019 Dec 2;20(1):115.
290. Chatterjee R, Yeh H-C, Edelman D, Brancati F. Potassium and risk of Type 2 diabetes. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2011 Sep 10;6(5):665–72.
291. Preston RA, Afshartous D, Garg D, Medrano S, Alonso AB, Rodriguez R. Mechanisms of Impaired Potassium Handling With Dual Renin-Angiotensin-Aldosterone Blockade in Chronic Kidney Disease. *Hypertension*. 2009 May;53(5):754–60.
292. Mandal A, Bhattarai B, Kafle P, Khalid M, Jonnadula SK, Lamicchane J, et al. Elevated Liver Enzymes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Cureus*. 2018 Nov 23;
293. Cho NH, Jang HC, Choi SH, Kim HR, Lee HK, Chan JCN, et al. Abnormal Liver Function Test Predicts Type 2 Diabetes: A community-based prospective study. *Diabetes Care*. 2007 Oct 1;30(10):2566–8.
294. Saligram S, Williams E, Masding M. Raised liver enzymes in newly diagnosed Type 2 diabetes are associated with weight and lipids, but not glycaemic control. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(6):1012.
295. Chmielewski PP, Strzelec B. Elevated leukocyte count as a harbinger of systemic inflammation, disease progression, and poor prognosis: a review. *Folia Morphol (Warsz)*. 2018 Jun 6;77(2):171–8.

296. Soongsathitanon J, Umsa-Ard W, Thongboonkerd V. Proteomic analysis of peripheral blood polymorphonuclear cells (PBMNCs) reveals alteration of neutrophil extracellular trap (NET) components in uncontrolled diabetes. *Mol Cell Biochem*. 2019 Nov 4;461(1-2):1-14.
297. Hwang J-Y, Kwon Y-J, Choi W-J, Jung D-H. Platelet count and 8-year incidence of diabetes: The Korean Genome and Epidemiology Study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 Sep;143:301-9.
298. Kavaklı B, Sargın M, Gümüş M "Diabetes Mellitus'un Akut Metabolik Komplikasyonları : Diabetik Ketoasidoz. *Kartal Eğitim ve Araştırma Klinikleri* : 1998, CiltIX: 1-4, S: 710-713.
299. Cottone S, Mule G, Nardi E, Vadala A, Guarneri M, Briolotta C, et al. Relation of C-Reactive Protein to Oxidative Stress and to Endothelial Activation in Essential Hypertension. *Am J Hypertens*. 2006 Mar;19(3):313-8.
300. King DE, Mainous AG, Buchanan TA, Pearson WS. C-Reactive Protein and Glycemic Control in Adults With Diabetes. *Diabetes Care*. 2003 May 1;26(5):1535-9.
301. Aryan Z, Ghajar A, Faghihi-Kashani S, Afarideh M, Nakhjavani M, Esteghamati A. Baseline High-Sensitivity C-Reactive Protein Predicts Macrovascular and Microvascular Complications of Type 2 Diabetes: A Population-Based Study. *Ann Nutr Metab*. 2018;72(4):287-95.
302. Kanmani S, Kwon M, Shin M-K, Kim MK. Association of C-Reactive Protein with Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus, and Role of Obesity and Hypertension: A Large Population-Based Korean Cohort Study. *Sci Rep*. 2019 Dec 14;9(1):4573.
303. Son NE. Influence of ferritin levels and inflammatory markers on HbA1c in the Type 2 Diabetes mellitus patients. *Pakistan J Med Sci*. 2019 Jun 27;35(4).
304. Manesh MS, Kheiri S, Abasi F, Momeni A. Serum ferritin has correlation with HbA1c in type 2 diabetic patients. *Adv Biomed Res*. 2015;4(1):74.
305. Al-Jafar H. HWA: Hypoferritinemia without anemia a hidden hematology disorder. *J Fam Med Prim Care*. 2017;6(1):69.
306. Camaschella C, Poggiali E. Towards explaining "unexplained hyperferritinemia." *Haematologica*. 2009 Mar 1;94(3):307-9.
307. Kibirige D, Mwebaze R. Vitamin B12 deficiency among patients with diabetes mellitus: is routine screening and supplementation justified? *J Diabetes Metab Disord*. 2013 Dec 7;12(1):17.
308. Akinlade KS, Agbebaku SO, Rahamon SK, Balogun WO. Vitamin B12 Levels in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin. *Ann Ibadan Postgrad Med*. 2015;13(2):79-83.
309. Lind MV, Lauritzen L, Kristensen M, Ross AB, Eriksen JN. Effect of folate supplementation on insulin sensitivity and type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2019 Jan 1;109(1):29-42.
310. Zhao J V., Schooling CM, Zhao JX. The effects of folate supplementation on glucose metabolism and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Epidemiol*. 2018 Apr;28(4):249-257.e1.
311. Hage M, Zantout MS, Azar ST. Thyroid Disorders and Diabetes Mellitus. *J Thyroid Res*. 2011;2011:1-7.
312. Sabuncu T, Ad İH. Yeni Tanı Almış Tip 2 Diyabetiklerde TSH ile Vücut Kompozisyonu ve

Metabolik Belirteçler Arasındaki İlişki. 2011;6(2):55–9.

313. Ruhla S, Weickert MO, Arafat AM, Osterhoff M, Isken F, Spranger J, et al. A high normal TSH is associated with the metabolic syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010 May;72(5):696–701.
314. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006 Dec 13;444(7121):860–7.
315. Dandona P. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol*. 2004 Jan;25(1):4–7.
316. Maiese K. New Insights for Oxidative Stress and Diabetes Mellitus. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:1–17.
317. Verma AK, Chandra S, Singh RG, Singh TB, Srivastava S, Srivastava R. Serum Prolidase Activity and Oxidative Stress in Diabetic Nephropathy and End Stage Renal Disease: A Correlative Study with Glucose and Creatinine. *Biochem Res Int*. 2014;2014:1–7.
318. Picu A, Petcu L, Ștefan S, Mitu M, Lixandru D, Ionescu-Tîrgoviște C, et al. Markers of Oxidative Stress and Antioxidant Defense in Romanian Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity. *Molecules*. 2017 May 1;22(5):714.
319. Tabur S, Oguz E, Eren M, Korkmaz H, Savas E, Aksoy N, et al. Serum prolidase activity is associated with non-diabetic metabolic syndrome. *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6(1):142.
320. Yildirim T, Göçmen Y, Ozan ZT, Börekçi E, Turan E, Aral Y. The effect of hyperglycemic peak induced by oral glucose tolerance test on the oxidant and antioxidant levels. *TURKISH J Med Sci*. 2019;49(6):1742–7.
321. Ozler S, Oztas E, Gumus Guler B, Erel O, Turhan Caglar A, Ergin M, et al. Are serum levels of ADAMTS5, TAS and TOS at 24–28 gestational weeks associated with adverse perinatal outcomes in gestational diabetic women? *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. 2020 Jul 3;40(5):619–25.
322. Turhan U, Yilmaz E, Gul M, Melekoglu R, Turkoz Y, Ozyalin F, et al. Investigation of the effect of gestational diabetes on fetal cardiac tissue in streptozotocin induced in rats. *Acta Cir Bras*. 2018 Apr;33(4):306–13.
323. Kohner EM. Microvascular disease: what does the UKPDS tell us about diabetic retinopathy? *Diabet Med*. 2008 Aug;25:20–4.
324. Zhang X, Saaddine JB, Chou C-F, Cotch MF, Cheng YJ, Geiss LS, et al. Prevalence of Diabetic Retinopathy in the United States, 2005–2008. *JAMA*. 2010 Aug 11;304(6):649.
325. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*. 2012 Mar 1;35(3):556–64.
326. Taş A, Bayraktar MZ, Erdem Ü, Sobaci G, Uçar M. Diyabetik hastalarda retinopati sıklığı ve risk faktörleri. *Gulhane Med J*. 2005;47(3):164–74.
327. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: The Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*. 1993 Apr 1;43(4):817–817.

328. Young MJ, Boulton AJM, Macleod AF, Williams DRR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia*. 1993 Feb;36(2):150–4.
329. Kohara N, Kimura J, Kaji R, Goto Y, Ishii J, Takiguchi M, et al. F-wave latency serves as the most reproducible measure in nerve conduction studies of diabetic polyneuropathy: multicentre analysis in healthy subjects and patients with diabetic polyneuropathy. *Diabetologia*. 2000 Jul 3;43(7):915–21.
330. Kitano Y, Kuwabara S, Misawa S, Ogawara K, Kanai K, Kikkawa Y, et al. The acute effects of glycemic control on axonal excitability in human diabetics. *Ann Neurol*. 2004 Oct;56(4):462–7.
331. Satılmış Borucu I, Aydın Ş, Kuloğlu Pazarcı N, Gökyiğit M, Altuntaş Y. Can development of neuropathy be prevented with good glycemic control in diabetes mellitus? *SiSli Etfal Hastan Tip Bul / Med Bull Sisli Hosp*. 2015 Dec 15;(4):243–7.
332. Azad N, Emanuele N V., Abaira C, Henderson WG, Colwell J, Levin SR, et al. The Effects of Intensive Glycemic Control on Neuropathy in the VA Cooperative Study on Type II Diabetes Mellitus (VA CSDM). *J Diabetes Complications*. 1999 Sep;13(5–6):307–13.
333. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RA. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jun 13;
334. Juutilainen A, Lehto S, Ronnema T, Pyörala K, Laakso M. Type 2 Diabetes as a “Coronary Heart Disease Equivalent”: An 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care*. 2005 Dec 1;28(12):2901–7.
335. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Costa F, Eckel R, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Diseases in People With Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2007 Jan 2;115(1):114–26.
336. Johansen JS, Harris AK, Rychly DJ, Ergul A. Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: Linking basic science to clinical practice. *Cardiovascular Diabetology*. 2005.
337. Jacob C. A scent of therapy: pharmacological implications of natural products containing redox-active sulfur atoms. *Nat Prod Rep*. 2006;23(6):851.