

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



TİP 2 DİYABET HASTALARINDA HİPOKSİ İLE
İNDÜKLENEBİLİR FAKTÖR-1 ALFA (HIF-1 ALFA),
SÜPEROKSİT DİSMUTAZ (SOD), GALEKTİN-3 (GAL-3)
SEVİYELERİNİN BELİRLENMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. ÇAĞRI KIZILTUNÇ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. MÜJGAN GÜRLER

BOLU, EYLÜL - 2023

ETİK BEYAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir,

aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Bu çalışma için Bolu İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 2021/318 sayısı ile etik izin alınmıştır.

DR. ÇAĞRI KIZILTUNÇ

ÖZET

TİP-2 DİYABET HASTALARINDA HİPOKSİ İLE İNDÜKLENEBİLİR FAKTÖR-1 ALFA (HIF-1 ALFA), SUPEROKSİT DİSMUTAZ (SOD), GALEKTİN-3 (GAL-3) SEVİYELERİNİN BELİRLENMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. ÇAĞRI KIZILTUNÇ

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

(TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR . MÜJGAN GÜRLER)

BOLU, EYLÜL - 2023

IX+59

Tip 2 diyabet, insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik, geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur. Hastalığın akut ve kronik komplikasyonları mevcuttur. Akut komplikasyonları hastanın yaşamını tehdit edebilecek seviyelere varabilecekken; kronik komplikasyonları hastaya yavaş seyirli, uzun dönemde ağır hasarlar verebilir. Etiyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin birlikte etkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle 30 yaş üstü, metabolik sendromlu, vücut kütle indeksi 25 üstü bireylerde beslenme alışkanlıklarına ve hareketsiz yaşama bağlı sık görülmektedir. Son yıllarda 15-30 yaş arası bireylerde genetik ve çevresel etmenlere bağlı olarak tip-2 diyabet görülme sıklığında artış görülmektedir. Hastanın diyet alışkanlıklarına, sosyo-kültürel yapısına, sedanter olmayan bir yaşam sürmesine bağlı olarak komplikasyon gelişme sıklığı değişmektedir. HIF1-alfa proteini vücutta hipoksi, anjiyogenez ve kardiyak embriyogenezde önemli işleve sahiptir. Özellikle hipoksi gelişmesi durumunda aktive olup, vücuttaki iskemik reperfüzyonu sağlamaya çalışan heterodimerik transkripsiyon faktörüdür. Doku oksijeni azaldığında prolil hidroksilaz aktive olup HIF1-alfa çekirdekte HIF1-beta ile etkileşerek Hipoksiye Yanıt Elemanı (HRE) aktive ederek hasarı önlemeye veya azaltmaya çalışır. Ayrıca normoksemi durumlarında da insülin tarafından aktivitesi düzenlenerek hücre içi glukoz alımında önemli bir moleküldür. Süperoksit dismutaz (SOD); NADPH oksidaza bağlı vücutta oluşan superoksit anyon radikalini, daha az reaktif olan hidrojen peroksite dönüştüren önemli antioksidandır. Tip 2 diyabet gibi kronik hadiselerin ve komplikasyonlarının gelişmesi açısından eksikliği önem arz

etmektedir. Eksikliğinde yaşlanma, tümoral oluşum yatkınlığı ve kronik hastalıkların oluşumu vücutta kolayca gelişmektedir. Galektin-3; lektin ailesinin üyesidir. Ekstraselüler matriks etkileşimleri, makrofaj aktivasyonu, antimikrobiyal etki, apopitoz, metastaz, angiogenez gibi birçok yolda görev almaktadır. Galektin varlığı fibrozis gelişimi, endotel disfonksiyonu ile alakalı olduğu için T2DM gibi kronik hastalıklarda önem arz etmektedir. Vücutta oluşabilecek fibrozu, endotel disfonksiyonunu galektin inhibitörleri önlemeye çalışır ve hasar onarım mekanizmalarında rol alır. Literatürdeki birçok çalışmayla benzer olarak bu 3 molekül seviyeleri muhtemelen endotel disfonksiyonu nedeniyle T2DM’da anlamlı bulundu.

ANAHTAR KELİMELEER: Gal-3, HIF-1 alfa, SOD, Tip 2 diyabet.

ABSTRACT

DETEMINATION OF HYPOXIA- INDUCIBLE FACTOR-1 ALPHA (HIF-1 ALPHA), SUPEROXIDE DISMUTASE (SOD), GALECTIN-3 (GAL-3) LEVEL IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES
THESIS IN MEDICINE
DR. ÇAĞRI KIZILTUNÇ
BOLU ABANT IZZET BAYSAL UNIVERSITY
INSTITUTE OF GRADUATE STUDIES
INTERNAL MEDICINE

(SUPERVISOR: ASSOC. DOÇ. DR . MÜJGAN GÜRLER)
BOLU, SEPTEMBER - 2023
IX+59

Type 2 diabetes is a chronic, widespread metabolic disorder in which the organism cannot adequately utilize carbohydrates, fats and proteins due to defects in the insulin mechanism. The disease has acute and chronic complications. The acute complications can reach fatal proportions, threatening the patient's life, while the chronic complications can lead to slow, long-term damage. The etiology shows that both genetic and environmental factors affect the disease. In particular, patients over 30 years of age who have metabolic syndromes with a body mass index over 25 often suffer due to dietary habits and a sedentary lifestyle. However, in recent years, there has been an increase in the rate of Type-2 diabetes diagnosis in 15- to 30 year olds, due to genetic and environmental factors. The increase in complication incidence may change due to patients' dietary habits, sociocultural structure, and non-sedanter lifestyle. HIF-1alpha protein has a crucial function in hypoxia, angiogenesis, and cardiac embryogenesis. It is a heterodimeric transcription factor that is activated as a normal response to hypoxia to regulate ischemic reperfusion of the body. When tissue oxygen levels drop, HIF1-alpha and HIF1-beta react with the help of prolyl hydroxylase in the nucleus and activate the hypoxia response element (HRE) to reduce or prevent the damage. In addition, it is an important molecule regulated by insulin about intracellular glucose uptake in normoxic situations. Superoxide dismutase (SOD) is an important antioxidant that converts metabolic superoxide anion radicals, which are dependent on NADPH oxidase, into a less reactive substance, hydrogen peroxide. Deficiency of this substance can lead to chronic complications and incidents such as type 2 diabetes. Its deficiency easily leads to aging, tumor formation and chronic diseases in the body. Galectin-3 is a member of the lectin family. It is responsible for many pathways, such as extracellular matrix interactions, macrophage activation, antimicrobial activity, apoptosis, metastasis, angiogenesis, etc. The presence of galectin is related to the development of fibrosis and endothelial dysfunction, making it one of the key elements in chronic diseases such as T2DM. Galectin inhibitors play a role in damage healing mechanisms which is trying to prevent the development of fibrosis and endothelial dysfunction in the body. Parallel to many studies in the literature, this molecules levels were significantly positive in T2DM due to endothelial dysfuncton.

KEYWORDS: Gal-3, HIF-1 alpha, SOD, Type-2 diabetes.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ETİK BEYAN	iii
ÖZET.....	i
ABSTRACT	ii
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
TEŞEKKÜR.....	viii
1. GİRİŞ.....	9
2. GENEL BİLGİLER	11
2.1 Diabetes Mellitus Tanımı ve Sıklığı	11
2.2 Diabetes Mellitus Semptomlar, Tanı kriterleri ve Sınıflandırma	12
2.2.1 Semptomlar.....	12
2.2.2 Diabetes Mellitus Tanısı Kriterleri	12
2.2.3 Diyabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflaması.....	13
2.3 Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM).....	14
2.3.1 Tip 2 Diabetes Mellitusun Epidemiyolojik Belirleyicileri ve Risk Faktörleri	14
2.3.2 Tip 2 Diyabetes Mellitusta İnsülin Direnci	14
2.3.3 Adipokinler.....	15
2.3.4 Beta hücre defekti	15
2.3.5 Tip 2 Diyabetes Mellitus Gelişiminde Genetik Faktörler	16
2.4 Tip 2 Diyabetes Mellitus Taranması.....	16
2.5 Tip 2 Diabetes Mellitusta Glisemik Hedefler	16
2.6 Tip 2 Diyabetes Mellitusta Evde Glukoz Takibi	17
2.7 Tip 2 Diyabetes Mellitusta Tedavi Prensipleri.....	17
2.7.1 Tip 2 Diyabetes Mellitusta Diyet.....	17
2.7.1.1 Diyetin Besinsel İçeriği	18
2.7.1.2 Glisemik İndeks	19
2.7.2 Egzersiz	20
2.7.3 Medikal Tedavi.....	20
2.7.3.1 Biguanidler.....	20
2.7.3.2 İnsülin Salgılatıcı (sekretogog) İlaçlar	22
2.7.3.3 Tiazolidindion (glitazon) grubu ilaçlar	24
2.7.3.4 Alfa Glukozidaz İnhibitörleri.....	24
2.7.3.5 Glukagon Benzeri Peptid-1 reseptör agonistleri.....	25
2.7.3.6 Dipeptidil peptidaz-4 İnhibitörleri	27
2.7.3.7 Sodyum Glukoz Ko-transporter 2 İnhibitörleri	28
2.7.3.8 İnsülin.....	29
2.7.3.9 Tedavi Rejimleri	32
2.8 Diyabetin Komplikasyonları	32
2.8.1 Mikrovasküler Komplikasyonlar	32
2.8.2 Makrovasküler Komplikasyonlar	33
2.8.3 Akut Komplikasyonlar	33
2.9 Hipoksi ile İndüklenebilir Faktör (HIF-1 alfa).....	34

2.10	Süperoksit Dismutaz (SOD)	34
2.11	Galektin-3 (Gal-3)	35
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1	Çalışmaya almama ölçütleri	37
3.2	Anket Uygulaması	37
3.3	Antropometrik Ölçümler	37
3.4	Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü	38
3.5	Verilerin İstatiksel Analizi	38
4.	BULGULAR	39
5.	TARTIŞMA	47
6.	SONUÇLAR	50
7.	KAYNAKLAR	51



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 4.1. Hastaların ve kontrol grupları arasındaki HIF-1 alfa median değeri	45
Şekil 4.2. Hastaların ve kontrol grupları arasındaki SOD median değeri.	46
Şekil 4.3. Hastaların ve kontrol grupları arasındaki Gal-3 median değeri.	47
Şekil 4.4. Hastaların ve kontrol grupları arasındaki ROC analiz eğrisi	48

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2.7.3.2.1. Sülfonilüre grubu ilaç tablosu	Error!
Bookmark not defined.	
Tablo 2.7.3.2.2. Glinid grubu ilaç tablosu	25
Tablo 2.7.3.5.1. GLP-1 reseptör agonistleri grubu ilaç tablosu	28
Tablo 2.7.3.6.1. DPP4 inhibitörleri grubu ilaç tablosu	29
Tablo 2.7.3.7.1. SGLT-2 inhibitörleri grubu ilaç tablosu	31
Tablo 2.7.3.8.1. İnsülin grubu ilaç tablosu	32
Tablo 4.1. Hastaların ve kontrollerin demografik değerleri	41
Tablo 4.2. Hastaların ve kontrollerin laboratuvar değerleri	42
Tablo 4.3. Hastaların ve kontrollerin HIF-1 alfa, SOD, galektin-3 seviyeleri	44

KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

ADA	: Amerikan Diyabet Derneği
ASP	: Aspart
ALT	: Alanin aminotransferaz
APG	: Açlık Plazma Glukozu
BAG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
DEG	: Degludec
DKA	: Diyabetik ketoasidoz
DM	: Diabetes Mellitus
GAL-3	: Galektin-3
GDM	: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GFR	: Glomeruler Filtrasyon Hızı
GI	: Glisemik indeks

HHD	: Hiperosmolar hiperglisemik durum
HbA1c	: Glikolize hemoglobin
HIF-1 ALFA	: Hipoksi ile indüklenabilir faktör-1 alfa
HRE	: Hipoksiye yanıt elemanı
H2O2	: Hidrojen peroksit
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
INS	: İnsülin Gen
IL-6	: İnterlökin-6
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
KH	: Karbonhidrat
LİS	: Lispro
MEN-2	: Multiple endokrin neoplazi-2
NPA	: Nötral protamin aspart
NPL	: Nötral protamin lispro
NPH	: Nötral protamin Hagedorn
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
REG	: Regüler
ROS	: Reaktif oksijen molekülleri
T1DM	: Tip 1 Diabetes Mellitus
T2DM	: Tip 2 Diabetes Mellitus
TURDEP	: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VKİ	: Vücut kitle indeksi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam ve asistanlığım boyunca bilgi ve tecrübeleri ile yol gösteren, örnek aldığım saygıdeğer danışman hocam Doç. Dr. Müjgan GÜRLER'e,

Eğitime bulundukları katkılardan dolayı başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Muhittin ERTİLAV olmak üzere, Prof. Dr. Hikmet TEKÇE, Doç. Dr. Gülali AKTAŞ, Doç. Dr. Güray CAN, Doç. Dr. Nadire KÜÇÜKÖZTAŞ, Doç. Dr. Müjgan GÜRLER, Doç. Dr. Mehmet Ali KÖSEKLİ, Dr. Öğr. Üyesi Murat TAŞÇI'ya,

Biyoistatistik konusundaki bilgilerini benimle paylaşan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Seyit Ali KAYIŞ, Dr. Öğr. Üyesi Sinan YILMAZ'a

Biyokimyasal açıdan destek ve bilgilerini benimle paylaşan saygıdeğer hocam Doç. Dr. Özgür Mehmet YİS ve Arş. Gör. Dr. Mert BOSTANCI'ya

Hayatım boyunca bana her zaman destek veren, emeklerinin karşılığını asla ödeyemeyeceğim bugünlere gelmeme vesile olan çok değerli anneme, babama ve kardeşlerime

Hayat macerasında desteğini sürekli hissettiğim beni bir an olsun yalnız bırakmayan, sevgisini her daim hissettiğim, bu uğurda nice fedakarlıklar gösteren çok kıymetli eşime sonsuz sevgi ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Çağrı KIZILTUNÇ, 2023

1. GİRİŞ

Diyabet bu yüzyılın en önemli kronik sağlık sorunlarından biridir. Diyabetli sayısının her geçen gün artması, diyabetle ilişkili sağlık sorunlarının artması ve ülke ekonomilerini yüksek derecede etkilemesi bu hastalığın ve komplikasyonlarının önüne geçilebilmesi açısından fazlaca önem arz etmektedir. Dünya gen elinde 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 çeşitli çalışmalarda ise bu oran çok daha yüksek olarak görülmekte ve bu durum artış hızını bizim toplumumuzda ileride daha kötü sonuçlar doğuracağını göstermektedir. Tip 2 DM patogenezinde genetik ve çevresel faktörlerin beraber olduğu geniş bir yelpaze içerir. Tip 2 DM gelişiminde düşünülen mekanizmalardan birisi de oksidatif stres denilen kavramdır ve bu kavram komplikasyonlar açısından da önem arz etmektedir. Oksidatif stres oksijen radikallerinin hücrelerde birikmesi sonucu; insülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı, β hücre disfonksiyonu, ve damar içi patolojiler ile tip 2 DM ve komplikasyonları açısından sorun teşkil etmektedir (2–4). Hiperglisemi, hücre içi patojenleri nötralize edecek antioksidan kapasitesinin üstüne çıkıp serbest oksijen radikallerinin artışına sebep olur. Serbest radikaller nitrik oksit üretiminin azalmasına, inflamasyon belirteçlerinin artmasına ve lipoproteinlerin modifikasyonları ile hücre içi hasar mekanizmasına sebep olur (5). Tip 2 diyabet hastalarda plazma glukoz yüksekliğine bağlı yaşamı tehdit eden komadan, mikro/makro vasküler hasarlara kadar geniş yelpazede hasar bırakabilecek bir hastalıktır. Hastanın diyet alışkanlıklarına, sosyo-kültürel yapısına, sedanter olmayan bir yaşam sürmesine bağlı olarak komplikasyon gelişme sıklığı değişmektedir. Uzun süre kan şekerleri regüle olmayan bir hasta kardiyolojik, nefrolojik, nörolojik, enfektif hastalıklar açısından risk altındadır. Literatür tarandığında az sayıda yapılan çalışmalarda adı geçen markerların (HIF-1 alfa, SOD, Galectin-3) gösterilen çeşitli özellikleri göz önüne alındığında tip 2 Diabetes mellitus gibi kronik inflamasyon ile karakterize, multiple komplikasyonlarla ortaya çıkabilen bir hastalığın gerek tanısı ve gerekse hastalığın tedavi stratejilerinde yeni ufuklar açabilir. Bu nedenlerle, çalışmamızda tip 2 DM'li

hastalarda antropometrik ölçümler, tansiyon ve nabız değerleri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, metabolik parametreler, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon gelişimi, diyabet eğitimi, diyabet tanısından itibaren geçen süre, diyet ve egzersiz alışkanlıkları gibi veriler ile HIF-1 alfa, SOD, Galectin-3 düzeylerini ve aralarındaki ilişkiyi karşılaştırmak amaçlandı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Diabetes Mellitus Tanımı ve Sıklığı

Tip 2 diyabet, insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat (KH), yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik, geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur. Hastalık relatif ya da mutlak insülin eksikliği veya periferik dokularda insülin etkisine karşı gelişmiş olan 'insülin direnci' nedeniyle ortaya çıkan multisistemik, kronik tedaviye uyulmadığı takdirde progresif seyir gösteren geniş spektrumludur (1). Diyabet 21. yüzyıl itibarıyla toplum sağlığını en çok tehdit eden sağlık sorunlarından biri olarak görülmektedir. Ülkeler için maliyeti yüksek olan bu hastalığa sahip kişilerin sayısı hızla artmaktadır. Dünya genelindeki artış toplumumuzda çok daha yüksek seyrinde ilerlemektedir. 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. Hastalığın ve komplikasyonlarının erken teşhis ve tedavisi bu şartlardan dolayı çok önemlidir. 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 (6). 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 (7). Bu minvalde bakıldığında diabetes mellitus sıklığının giderek artması, toplumlar için hastanın tedavi ve takip maliyetleri göz önüne alındığında erken tanınması büyük önem arz etmektedir. Diabetes mellitus erken tanınmadığında retinopati, nefropati, nöropati gibi mikrovasküler; serebrovasküler hastalıklar, kalp ve damar hastalıkları gibi makrovasküler komplikasyonlara yol açabiliyor. Diabetes mellitus toplumumuzda son dönem böbrek yetmezliklerinin, amputasyonların ve körlüğün en önemli sebeplerinden biri olarak karşımıza

çıkılmaktadır (8). Diabetes mellitusta yapılan çalışmalar ışığında görülen, metabolik süreç iyi yönetildiğinde hasta bu komplikasyonlara maruz kalmadan yaşamını rahatlıkla sürdürebiliyor.

2.2 Diabetes Mellitus Semptomlar, Tanı kriterleri ve Sınıflandırma

2.2.1 Semptomlar

Diabetes Mellitus hastaları poliüri, polidipsi, ağız kuruluğu, istemsiz kilo kaybı, noktüri, açlık hissi, halsizlik ve yorgunluk hissi gibi hiperglisemi sonucu gelişen semptomlarla başvurabilmektedir (1). Daha az sıklıkta olmakla beraber bulanık görme, inatçı infeksiyonlar, kaşıntı gibi nonspesifik semptomlarla da başvurabilirler. T2DM hastaları bazen başlangıç seviyesinde semptom göstermeden laboratuvar yöntemleriyle de tanı almaktadırlar (8).

2.2.2 Diabetes Mellitus Tanısı Kriterleri

1. En az 8 saat açlık sonrası bakılan kanda 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 olan kişide herhangi bir zamanda ölçülen plazma glukozunun ≥ 200 mg/dL (≥ 11.1 mmol/L) saptanması ile diyabet tanısı konulmaktadır (1).

Diyabet tanı kriterlerine ek olarak, diyabetin öncesinde basit laboratuvar tetkikleri ile saptanan bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı tanımlamaları da bizim için 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 (9).

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 (1) olarak ifade edilmektedir.

Hastada aşikar diyabet bulgusu yok ise tanı iki farklı günde aynı veya farklı iki anormal test sonucu gerektirir. Ancak aşikar hiperglisemi semptomları ile başvuran hastada plazma glikozu 200 mg/dL [11.1 mmol/L]) üzerinde olması diabetes mellitus açısından anlamlı kabul edilir ve hasta yakın izleme alınır. Tekrarlayan tetkiklerde HbA1c % 6.5 üzerinde saptanır ise, diyabet tanısı doğrulanır. Eğer iki farklı testin biri anlamlı diğeri anlamsız geliyorsa anlamlı olan test daha sonra tekrarlanır, bu testin doğrulanması diabetes mellitus için anlamlı kabul edilir (10).

2.2.3 Diyabetes Mellitusun Etyolojik Sınıflaması

Diyabet; tip 1 diyabetes Mellitus (T1DM), tip 2 diyabetes mellitus (T2DM), spesifik nedenlere bağlı DM ve gebeliğe bağlı diyabet (gestasyonel diabetes mellitus, GDM) olmak üzere başlıca dört ana gruba ayrılır. Diyabetli hasta popülasyonunun büyük kısmını tip 2 DM'li hastalar oluşturmaktadır.

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 otoantikorlar pozitifdir

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

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

III- Diğer Spesifik Tipler; enfeksiyonlara bağlı diyabet; pankreatit gibi ekzokrin pankreas hastalıklarına bağlı diyabet; akromegali, glukagonoma, cushing, feokromasitomaya gibi endokrinopatilere bağlı diyabet; glukokortikoidler, tiroid hormonları, sitatinler gibi ilaçlara bağlı diyabettir.

IV-Gestasyonel DM; Gebelik sırasında ortaya çıkan glukoz intoleransıdır (1,10,11).

2.3 Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM)

Tip 2 DM patogenezi genetik ve çevresel faktörlerin bir arada etkili olduğu bir takım reaksiyonlar zinciri sonrası karşımıza çıkar. Periferde özellikle insülin etkisinin en etkili olduğu kas, yağ ve karaciğer dokularının insülin etkisine direnç gelişir. Metabolizma içi artan glukozu yanıt olarak salınan insülinde kusur gelişir. Ayrıca karaciğer tarafından metabolize edilen glukoz üretimi vücutta hiperglisemiye yol açar. Bunlara ek olarak, T2DM hastalarında inkretin hormonu salgılanmasında defektler, artmış glukagon sekresyonu, glukozun renal tübüler reabsorpsiyonun artması, adipositlerde artmış lipoliz, merkezi sinir sistemi metabolizmasının düzenlenmesinde anormallikler gelişebilir. De Fronzo diyabet patofizyolojisindeki bu mekanizmaları “Uğursuz Sekizli (Omnious Octet)” olarak adlandırmaktadır (12). Patofizyolojik açıdan bakıldığında T2DM'ye yatkın bireyler en erken insülin direnci ile karşımıza gelmektedirler. İnsülin direnci T2DM'den yıllarca önce meydana gelmektedir. Bunlara ek olarak aşırı kilo alımına yol açan metabolizma ihtiyacından fazla kalori alımı, ergenlik, gebelik, sedanter yaşam tarzı gibi etmenler organizmada insülin direnci oluşturarak beta hücrelerinin aşırı çalışmasına ve erken tükenmesine neden olmaktadır. Altta yatan bir genetik veya çevresel yatkınlık ise beta hücre yetmezliğinin kısa sürede meydana gelmesine neden olabilmektedir (13).

2.3.1 Tip 2 Diabetes Mellitusun Epidemiyolojik Belirleyicileri ve Risk Faktörleri

Tip 2 DM epidemiyolojisi ve risk faktörlerinde: ailede diyabet öyküsü, genetik belirteçler gibi genetik faktörler; yaş, etnik köken, sedanter yaşam, obezite, stres, batılı toplum özentiliği, beslenme düzeni, modernleşme, kentsel yerleşimin artması, ilaçlar, vardiyalı iş gibi demografik özellikler; bozulmuş glukoz toleransı, insülin direnci, gestasyonel diyabet, gebelik sırasında diyabetli kadınların çocukları, rahim içi aşırı beslenme veya yetersiz beslenme, bağırsak mikrobiyota bileşimi gibi Tip 2 DM'nin metabolik belirleyicileri yer almaktadır (13,14).

2.3.2 Tip 2 Diyabetes Mellitusta İnsülin Direnci

Post-reseptör düzeyde hücre-reseptör defektine bağı olarak organizmanın insülini kullanımda ortaya çıkan problemler nedeniyle glukoz hücre içine hapsolup enerji olarak metabolize edilemez. Hücre içi hipoglisemi durumu mevcuttur. Özellikle kas ve yağ dokusu gibi periferik dokularda insülin etkisi yeterli olmadığından glukoz uptake azalmıştır. Plazmada glukoz seviyesi normalken insülin düzeylerindeki artış bize insülin direncini gösterir. Dolaşımda sürekli yüksek seyreden insülin nedeniyle insülin reseptör sayıları artan yıkıma bağı olarak azalır ve reseptör sonrası sinyal yollarında oluşan defektler sonucu hücrenin glukozu metabolize edici yollarında direnç gelişir (15). Bizim klinikte saptadığımız insülin direnci bu mekanizmalar sonucu organizmada gelişir.

2.3.3 Adipokinler

Yağ dokusu ürettiği adipokinler sayesinde karbonhidrat ve lipid metabolizması, kan basıncının düzenlenmesi, iştah, inflamasyon gibi vücudun birçok fizyolojik işleminde rol oynamaktadırlar ve tüm bu etkiler aracılığıyla organizmanın diğer dokularının insülin duyarlılığını etkileyebilirler (16). İnsülinin dokulardaki duyarlılığını inhibe edebildikleri gibi stimüle edebilme yetenekleri de vardır. İnsülin uyarısını dokularda engelleyen tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), interlökin-6 (IL-6), leptin gibi moleküller örnek olarak gösterilebilir. İnsülin etkisini post reseptör hücre içi metabolizmasını artıran moleküle adiponektin örnek olarak gösterilebilir (16,17).

2.3.4 Beta hücre defekti

Diabetes mellitus patogeneğinde insülin direnci ana faktör iken, beta hücre disfonksiyonu tabiri caizse patogenezin tuzu biberi olarak rol oynamaktadır. İnsülin direnci gelişen organizmada beta hücrelerinin fonksiyonel ve sayıca artışı sonucu insülin salınımını artırma yeteneği mevcuttur, bu nedenlerden dolayı insülin direnci olan bireyde beta hücre defektleri sonucu diyabete gidiş hızlanabilir. T2DM olan bireylerde ağır hiperglisemi, lipid yolağı bozuklukları, adipokinler, inkretin regülasyonunda bozulma, hücre içi oksidatif stres artışı, pankreas adacığının inflamasyonu ve genetik nedenler beta hücre disfonksiyonu ve sayısının tekrarlayan etkiler sonucu azalmasına neden olur (18). Genel olarak bu gidişatı saptamada C-peptid testi pankreas beta hücre rezervini göstermede faydalı bir

parametredir. C-peptid düzeyinin <0.6 ng/ml olması pankreas beta hücre rezervinin yetersizliğini ve diyabet sürecinin hızlandığını gösterir (19).

2.3.5 Tip 2 Diyabetes Mellitus Gelişiminde Genetik Faktörler

Genetik faktörlerin T2DM'nin kliniğine etkileri karmaşık seyirlidir ve kişiden kişiye farklılıklar gösterir. T1DM güçlü bir genetik alt yapıya sahiptir, tek yumurta ikizlerinde bağlantı oranı %90 üzerindedir. T2DM için bu oran daha düşüktür. T2DM'si olanların büyük çoğunluğunun ailesinde diyabet öyküsü mevcuttur. Fakat bu popülasyon mendelyan kalıtım genetiğe uymaz. T2DM'nin formları genelde poligeniktir ve çoğunlukla genetik ve çevresel etkenler arasındaki etkileşimler sonucu oluşmaktadır. Dolayısıyla T2DM'nin ortak poligenik formlarının gen haritasının çıkarmak son derece zordur. Saptanan bir kaç monogenik form olsa da T2DM'ye katkısı minimaldir (20,21).

2.4 Tip 2 Diyabetes Mellitus Taranması

Hastaneye başvuran demografik ve klinik özellikleri uygun yetişkinler tip 2 diyabet riskleri açısından taranmalıdır. 35 yaş üstü bireylerin vücut kitle indeksleri gözetilmeden her üç yılda bir hastane başvurularında diyabet açısından taranması önerilmektedir. Özellikle kan basıncı yüksekliği olan, ailesinde diyabet öyküsü olan, lipid profil bozuklukları olan, gestasyonel diyabet tanılı kadınlar, psikiyatrik rahatsızlıkları olan bireyler, insülin direnci olan bireyler, daha önceden prediyabet saptanan bireyler gibi diyabet riski yüksek bireyler daha erken yaşta taranmaya başlanmalıdır. Diyabetes mellitus taramasında öncelikle açlık plazma glukozu kullanılması kılavuzlarda önerilmektedir (6,22).

2.5 Tip 2 Diabetes Mellitusta Glisemik Hedefler

Diyabet hastalarında komplikasyonların gelişmesinin önlenmesi ve tedavi ile hedeflenen değerler A1C $\leq$ %7 (53 mmol/mol), açlık plazma glukozu ve öğün öncesi plazma glukozu 80-130 mg/dl, ikinci saat plazma glukozu <160 mg/dl olmasıdır. Fakat bu değerler bireyselleştirilmelidir. Yaşam beklentisi düşük, tekrarlayan ciddi hipoglisemi atakları olan, eşlik eden diğer hastalıkları olan, diyabet kontrolü uzun süredir kötü hastalarda glisemik kontrol hedefleri daha esnek

tercih edilmelidir. Bu durumda hedefimiz A1C %8.5'a kadar (69 mmol/mol) çıkabilir (23,24).

2.6 Tip 2 Diyabetes Mellitusta Evde Glukoz Takibi

Tip 2 DM hastalarının takiplerinde özellikle evde glukoz ölçümü önemli bir yöntemdir ve hastalara bu konuda eğitimler ilgili sağlık çalışanı tarafından verilmelidir. Evde glukoz ölçümünde kullanılan cihaz büyük önem arz etmektedir. Uluslararası otoriteler tarafından onaylanmış, plazma glukoz düzeylerine göre kalibre edilmiş cihazlar kullanılmalıdır. Cihazın doğruluğundan emin olmak için yılda bir kez veya kuşkulu durumlarda en kısa zamanda açlık venöz plazma glukozu ile eş zamanlı ölçüm yapıp cihaz durumu değerlendirilmelidir, gerekirse cihaz yenilenmelidir. Tip 2 diyabetli hastalar günde 3-4 kez öğün öncesi ve gereklilik halinde öğün sonrasında, ayrıca haftada bir gün gece yatarken, ayda bir gün sabaha karşı 02-04 saatleri arasında ölçüm yapılmalıdır. Ölçümlerde anormallikler saptanması durumunda klinisyen görüşüne başvurulması tedavi hedefleri ve komplikasyonları önleme açısından çok önemlidir (1,23,25,26).

2.7 Tip 2 Diyabetes Mellitusta Tedavi Prensipleri

2.7.1 Tip 2 Diyabetes Mellitusta Diyet

Beslenme tedavisi, diyabetin ve komplikasyonların önlenmesi açısından vazgeçilmez parçasıdır. Diyabet tanısını konulduktan sonra ilk bir ay içinde, GDM olgularının ise ilk hafta içinde bir diyetisyenle görüştürülmesi önerilmektedir. Tedavinin en önemli kısmını oluşturan diyet birey bazlı olarak beslenme davranışına göre düzenlenmelidir (27). Etkili diyet düzenlenmesinin HbA1c'yi %0.3 ile %2 oranında azalttığı gösterilmiştir (28). Hastanın kültürel seviyesi, sağlık ve sayısal okur yazarlığı, ekonomik durumu, davranış değişikliği yapabilme yeterliliğini ve istekliliği dikkate alınarak diyet alışkanlıkları belirlendikten sonra problemli kısımların nasıl düzeltileceği hastaya detaylı şekilde anlatılmalıdır. Hastaya yakın aralıklarla sıkı takip yapmak gerekir. Diyet düzenlenmesiyle beraber gelen etkili kilo kaybı diyabet regülasyonunu ve komplikasyonların gerilemesini

kolaylaştıracaktır. Besin seçimi bilimsel kanıtlar ışığında yapılmalı, tenkit edici söz ve davranışlardan kaçınılarak, yemek yeme zevkini hastaya sunmak uzun dönemde çok önemlidir. Hastaya yeterli kalori miktarı hakkında bilgi verilmeli, birebir mikro veya makro kalori hesabından çok sağlıklı beslenme alışkanlığını kazandıracak önerilerde bulunulmalıdır. İnsülin veya insülin salgılatıcı ilaç kullananlarda akut durumlarda diyabet ve hipogliseminin tedavisi ile birlikte günlük egzersiz konusunda kendi kendini yönetme becerisi uzun dönem diyabet takibi açısından hastaya kazandırılmalıdır. Prediyabeti olan kilolu veya obeziteli bireylere insülin direncinin kırılması ve diyabet gelişiminin önlenmesi açısından vücut ağırlığında azalma çok önemlidir (27,28). Diyabetli ve prediyabetli bireylerde enerjinin %30'undan daha azının yağlardan karşılanması, düzenli fiziksel aktivite ve uygun yaşam tarzı değişikliği ile bireyin başlangıçtaki vücut ağırlığı %5-7 oranında azalma sağlanabilir (24). Günlük enerji ihtiyacından 500-750 kkal azaltmak hastaya ayda 2-3 kg azalma imkanı sağlar ve bu durum hastalığın tedavisi ve komplikasyonları için çok değerlidir. Günlük karbonhidrat alımını 130 gramın altında olacak şekilde planlanan diyetler önerilmez. Bu tarz diyetler, düşük yağlı diyetlerle benzer kilo kaybı sağlar fakat LDL-kolesterol düzeylerini yükseltir, uzun vadede hastaya faydadan çok zarar verir. Bu durum yinede basit karbonhidrat alımı olarak değerlendirilmemelidir, bahsedilen karbonhidratlar kompleks karbonhidratlardır. Hasta kilosunu azaltma amaçlanırken geriatrik popülasyonda sarkopeni kesinlikle unutulmamalıdır. Kas kütlesindeki kayıp 50'li yaşlarda başlamaktadır. 65 yaş üstündeki fazla kilolu veya obez diyabet hastalarında protein yeterli düzeyde sağlanmalıdır. Beslenme ve dışkılama problemlerinde önemli diğer bir öğede yeterli posa alımıdır ve posa alımı her 1000 kkal enerji alımı için günlük 14 gramın üstünde tutulmalıdır. Bu çerçevelerde bakıldığında hastalara kılavuzlarda önerilen akdeniz usulü tarzı diyetlerdir. Vücut kitle indeksi 35 kg/m² üstünde olan diyabetli bireylerde bariyatrik cerrahi diğer bir seçenek olarak akılda tutulmalıdır (24,25,27,28).

2.7.1.1 Diyetin Besinsel İçeriği

Karbonhidratlar için günlük önerilen alım miktarı en az 130 gramdır ve günlük kalorinin %45-60'ını oluşturmalıdır. Diyabet tedavisinde, günlük karbonhidrat alımını 130 gramın altına çeken diyetler önerilmemektedir. Gebelerde

bu miktar en az günlük 175 gram emziren annelerde ise 210 gram olarak planlanması önerilmektedir. Karbonhidrat sayımı hasta glisemik kontrolün sağlanmasıda önemli noktalardan biridir (29–31).

Diyabetli bireylerde doymuş yağ alımı günlük kaloninin %7-8'i olacak şekilde düzenlenmelidir. Trans yağ alımı lipit paneline olumsuz etkisinden dolayı önerilmemektedir. Diyabetli bireylerde kolesterol alımı günde 300 miligramın altında olmalıdır. Yağlı balıklar ve yağlı tohumlar gibi uzun zincirli omega 3 yağ asiti içeren besinlerin tüketilmesi diyabet ve komplikasyonlarının açısından önemlidir (29–32).

Diyabetli olsun olmasın tüm bireyler için günlük kaloninin %15-20'sinin proteinlerden karşılanması kılavuzlarca önerilmektedir. Renal fonksiyonlar açısından kontrendikasyonu yoksa hastaya günlük ihtiyaı ve kas kütlesi açısından yeterli miktarda protein desteği sağlanmalıdır (29–33).

Tatlandırıcıların besleyici özelliği yoktur. Besleyici değeri olmayan sakarin, aspartam, Luo Han Guo, Aselfam K, Sukraloz, Neotam, Stevia gibi tatlandırıcılar FDA tarafından onaylanmış olan tatlandırıcılardır. Kılavuzlarca nerilen günlük miktarı aşmamak şartıyla diyabetli bireyler tarafından kullanılabilir (32,33).

2.7.1.2 Glisemik İndeks

Glisemik indeks 50 gr karbonhidrat içeren bir öğünün yenmesinden 2 saat sonrasında kan glukozuna etkisinin ne kadar olduğunu saf glukozu göre yüzdesini ifade eden skaladır. Glisemik indeks (Gİ) 1-100 arasında bir puanlama almaktadır. Glisemik indeksi düşük gıda, bireyin kan glukoz seviyesini yavaş yükselttiği manasına gelmektedir. Düşük glisemik indeksli gıdalara örnek yoğurt, süt, baklagiller, kepekli ekmek, sebzeler, taze elma örnek olarak verilebilir. Orta glisemik indeksli gıdalara örnek muz, patlamış mısır, patates, buğday ekmeği, bulgur örnek olarak verilebilir. Yüksek glisemik indeksli gıdalara örnek ise karpuz, kavun, şekerli mısır, havuç, pilav, kızartmalı besinler örnek olarak verilebilir. Düşük glisemik indeksli gıdaların beslenme tercih edilmesi, post prandial kan

glukozunun daha düşük olmasına sebep olarak gün içi dalgalanmaları engeller (32,34).

2.7.2 Egzersiz

İskelet kaslarının kasılması ile oluşan ve kalori harcanmasına sebep olan hareketlere fiziksel aktivite denilmektedir. Egzersiz ise fiziksel zindelik amacı ile yapılandırılmış, planlı, tekrarlayıcı fiziksel aktiviteler bütünüdür. Aerobik egzersiz ve direnç egzersizlerinin kan glukoz kontrolü üzerinde olumlu etkisi mevcuttur. Kişiselleştirilmiş egzersiz programları ile HbA1c düzeylerinde ortalama %0.4-0.9 düşüş izlenmektedir. Diyabetik bireylerin haftada en az 3 gün toplamda en az 150 dakika üstünde orta yoğunlukta fiziksel aktivite (maksimum kalp atış hızının %50-70'i) veya haftada en az 3 gün toplamda en az 75 dakika kuvvetli egzersiz (maksimum kalp atış hızının >%70'i) yapması önerilir. Üst üste 2 gün egzersiz yapılması kılavuzlarca hem vücut dinlenmesi açısından hem de kas hafızası nedeniyle önerilmemektedir. Diyabetli hastalarda ve genel toplumda egzersiz sırasında nabız maksimum kabaca 220'den hasta yaşının çıkarılmasıyla bulunan sonucu geçmemesi kardiyovasküler sağlık açısından önerilmektedir. Hastalarda hipoglisemi veya hipoglisemi korkusuna bağlı hiperglisemi gibi egzersize bağlı komplikasyonların gelişmemesi açısından tempolu yürüyüş gibi orta yoğunluktaki egzersizler bu hasta popülasyonu için daha çok önerilmektedir. Egzersiz sonrası gelişen hiperglisemi için minimal dozlarda insülin düzeltme dozu veya yükselen nabızı yavaşlatmak için esneme, nefes alıp-verme gibi egzersizler yapılabilir. Egzersiz öncesi, sırası ve sonrasında tüm toplumun kontrendikasyonu yoksa bol sıvı tüketmesi önerilmelidir (29,30,33,35–37).

2.7.3 Medikal Tedavi

2.7.3.1 Biguanidler

Biguanid grubundaki tek ilaç olan metformin, 60 yıldan beri tip 2 diyabet tedavisinde en etkili antidiyabetik ajanlarımızdan biridir (38). Metformin, etki mekanizması olarak 5'-adenozin monofosfat-aktif protein kinaz enzimini aktive, kısmen de mitokondriyal gliserofosfat dehidrogenaz enzimini inhibe ederek etki gösterir. Diyabette, karaciğerde artmış olan glukoneogenezi inhibe etmektedir.

Mitokondriyal solunum zinciri kompleksi 1'in geçici inhibisyonu yolu ile de lipid sentezi üzerine inhibisyon etkisi gösterir. Etkileri sonucu hücresel düzeyde insülin direncini azaltmaktadır. Metformin, ayrıca barsaktan glukoz absorpsiyonunu azaltır ve glukagon benzeri peptit 1'i artırarak iştahı baskılar. Mikrobiyota önceden de bahsettiğimiz gibi diyabet tedavisinde önemi son yıllarda artmaktadır ve metforminini mikrobiyota üzerine de olumlu yönde anlamlı etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Uzun süredir kullanılması ve ekonomik olarak düşük maliyetli olması nedeniyle literatürde geniş bir klinik deneyim mevcuttur. Hipoglisemi riskinin düşük olması, kardiyovasküler olay riskini azaltması, kilo açısından hafif kilo kaybı etkisinin olması ile diyabet hastalarına önemli avantajlar sağlamaktadır. Günde 2-3 kez, özellikle yemek ortasında, gastrointestinal yan etki gelişimini engelleme adına düşük dozdan yani 500 miligramlık dozdan başlanarak hasta toleransına göre dozu 2500 miligrama kadar artırılabilir. Metforminin aynı zamanda prediyabette de kullanım onayı bulunmaktadır ve 2 doza bölünmüş olarak günde 1000-1700 miligram olarak kullanılabilir. Bu önemli klinik avantajlarının yanında gastrointestinal irritasyon, abdominal ağrı, diyare, ağızda metalik tad, B-12 vitamin eksikliği, laktik asidoz gibi dezavantajlarda görülebilir. Metformin başlanan hastalara aralıklı olarak B-12 vitamin düzeyi bakılması gereken durumlarda replase edilmesi önerilmektedir. Metformin hayatı tehdit edici bir komplikasyon geliştirmedikçe diyabet tedavisinde kesilmek istenen bir ajan değildir. Metformin, böbrek fonksiyon bozukluğu yapabilecek kontrastlı çekim gibi durumlarda tedbiren 24 saatlik kesilip yeterli hidrasyon ve kontrol böbrek değerlerinden sonra tekrar başlanabilir. Aynı şekilde, major cerrahi uygulanacak hastalarda operasyondan 2 gün önce metformin kullanımına ara verilmelidir, ardından kontrendikasyon yoksa tekrar başlanmalıdır. Metformin; ileri derecede renal fonksiyon bozukluğu olan yani eGFR 30 ml/dk altında ise, karaciğer yetersizliği, laktik asidoz öyküsü, ağır hipoksi, dehidratasyon, kronik alkolizm, akut alkol intoksikasyonu, kardiyovasküler kollaps, akut miyokard infarktüsü, ketonemi, ketonüri, sınıf 4 konjestif kalp yetersizliği, kronik pulmoner hastalık, periferik damar hastalığı, gebelik ve emzirme döneminde kontrendikedir. Burada böbrek fonksiyon bozukluğuna bir parantez açacak olursak; hastanın eGFR 30-45 ml/dk ise metformin başlanmamalı eğer metformin kullanıyorsa ve eGFR bu aralığa düşmüşse metformin dozu azaltılması önerilmektedir. Metforminin dozunun azaltılması nefrotoksik olmasından ötürü değil, renal klirensinin azalmasından

ötürü dolaşımında birikmesi nedeniyledir. Bu son bilgi bile diyabet tedavisinde metforminin bizim için ne kadar kıymetli olduğunun bir göstergesidir (38–41).

2.7.3.2 İnsülin Salgılatıcı (sekretogog) İlaçlar

Diyabet tedavisinin bu grubunda, pankreas b-hücrelerinden insülin salınımını artıran sülfonilüreler ve glinidler alt grupları yer almaktadır. Her iki grup ilaçta beta hücresi plazma membranı üzerindeki potasyum ATP kanallarını, glukozdan bağımsız şekilde, sırası ile uzun ve kısa süreli olmak üzere kapatarak insülin sekresyonunu artırmaktadır. Uzun süredir klinik birikimi olması ve mali açıdan ucuz olmaları nedeniyle diyabet tedavisinin bir parçasıdır. Sülfonilürelerin yapılan klinik çalışmalarda mikrovasküler komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir. Diğer bir üyesi glinidler ise sülfonilüreler gibi etki mekanizmasına sahip olup, etki süreleri kısadır. Sülfonilürelerin açlık plazma glukozu üzerindeki etkileri daha baskınken glinidlerin etkileri daha çok post prandiyal glukoz üzerinedir. Bu iki grup ilaç; hipoglisemi, kilo artışı, seyrek olarak alerji, hepatotoksisite, hematolojik toksisite, porfiri atağının uyarılması gibi yan etkileri olabilmektedir. Bu iki grup ilaç; tip 1 diabetes mellitus, sekonder pankreas hastalıkları, hiperglisemik aciller, gebelik, travma, stres, cerrahi müdahale, ağır enfeksiyon, ağır hipoglisemiye yatkınlık, dekompanse karaciğer ve son dönem böbrek yetersizliği gibi durumlarda kontrendikedir. Ayrıca aspirin, fibrat, beta blokerler, diüretikler, steroidler, östrojen gibi ilaçlarla etkileşim gösterip birbirlerinin etkileri değiştirebilir. Bu yan etkilerden korunmak için insülin salgılatıcı ilaçlar başlanıldığında dikkatli olunmalıdır (38–40).

Tablo 2.7.3.2.1. Sülfonilüre grubu ilaç tablosu

Jenerik adı	Ticari formu	Günlük doz	Doz alınma zamanı
Glipizid	5 mg tablet	2.5-10 mg	Günde 2 kez, kahvaltıda ve akşam yemeğinde

Glipizid kontrollü salınımlı form	2.5, 5, 10 mg tablet	5-10 mg	Günde 1 kez, kahvaltıda önce veya kahvaltıda
Gliklazid	80 mg tablet	80-240 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Gliklazid modifiye salınımlı form	30, 60 mg tablet	30-120 mg	Günde 1 kez, kahvaltıda önce veya kahvaltıda
Glibenklamid	2.5, 3.5, 5 mg tablet	2.5-10 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glimepirid	1, 2, 3, 4, 6, 8 mg tablet	1-8 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glibornurid	25 mg tablet	12.5-75 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glikuidon	30 mg tablet	15-120 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)

Tablo 2. 7.3.2.2. Glinid grubu ilaç tablosu

Jenerik adı	Ticari formu	Günlük doz	Doz alınma zamanı
Repaglinid	0.5, 1, 2 mg tablet	1.5-6 mg	Günde 3 kez, yemeklerden hemen önce
Nateglinid	60, 120, 180 mg tablet	180-360 mg	Günde 3 kez, yemeklerden hemen önce

2.7.3.3 Tiazolidindion (glitazon) grubu ilaçlar

Bu ilaç grubu, insülin etkisini artırarak periferik dokularda glukoz uptake artırarak etki gösterir. Bunun yanında hepatik glukoz üretimini ise bir miktar azaltırlar. Hücresel düzeyde etkilerini, nükleer transkripsiyon faktörü PPAR-g yani peroxisome proliferator-activated receptor-gamma'yı aktive ederek gösterirler. Bir başka deyişle PPAR-g agonistidirler. Böylece kas, karaciğer ve yağ dokusu gibi periferik dokularda insülin direncini azaltarak kan glukoz regülasyonuna katkı sağlar. Aynı zamanda yağ dokusunda adiposit diferansiyasyonunu artırarak etki ederler (38–40). Pioglitazon alkolik olmayan steatohepatit hastalığında olumlu etkileri yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (42). Bu gruptan, ülkemizde sadece pioglitazon mevcuttur. Hipoglisemi yapmaması, trigliserid düzeylerini düşürmesi ve HDL-kolesterolü yükseltmesi, sekonder kardiyovasküler olay ve serebrovasküler hasarı azaltması ile hastaya avantaj sağlar. Bunun yanında ödem, anemi, konjestif kalp yetersizliği, sıvı retansiyonu, kilo artışı, LDL-kolesterol artışı, transaminazlarda yükselme, miyokarda enfarktüsü riskinde artış yönünden yan etkileri olabilmektedir. Graves oftalmopatisi olan hastalarda, tiazolidindion grubu ilaçlar oftalmopatiyi alevlendirebilir, bu hasta popülasyonunda dikkatli kullanılmalıdır. Aynı zamanda postmenopozal kadınlarda ve özellikle ileri yaştaki erkeklerde kemik kitlesinde azalma ve kırık riskinde artışa yol açtıkları bildirilmiştir. Tiazolidindion alanin amino transferaz >2.5 kattan fazla artış yaparsa, konjestif kalp yetersizliği olanlarda, gebelik, tip 1 diyabetliler, maküla ödemi riski bulunan hastalar, adolesanlar ve çocuklar, aktif mesane kanseri olan hastalarda kullanılmamalıdır. Pioglitazonun 15, 30, 45 miligramlık tabletleri mevcut olup günlük 15-45 miligram olacak şekilde, günde tek doz, yemekten bağımsız olarak kullanılabilir (38–40).

2.7.3.4 Alfa Glukozidaz İnhibitörleri

Alfa glukozidaz inhibitörleri, intestinal alfa-glukozidazı kompetitif olarak inhibe ederek polisakkaridlerin enzimatik degradasyonunu azaltır ve karbonhidratların sindirimini yavaşlatır ve emilimini geciktirir. Bu grup ilaçların

tedavide avantajları; hipoglisemi riskinin düşük olması, tokluk kan glukozunu düşürmesi, kilo problemi yaratmaması ve sistemik etkilerinin bulunmamasıdır. Bu grup ilaçlarda miglitol ve akarboz bulunmaktadır. Ülkemizde yalnızca akarboz bulunmaktadır ve kardiyovasküler olay riskini azalttığı çalışmalarda gösterilmiştir. Akarboz 50, 100 miligramlık tabletleri bulunmakta olup yemeklerde ilk lokma ile birlikte günde üç kez ana öğünlerden önce günlük 150-300 miligram olarak kullanılmaktadır. Hiperglisemiyi düşürmede orta etkinlikte etki göstermesi ve şişkinlik, hazımsızlık, diyare gibi gastrointestinal yan etkileri nedeniyle uzun süreli kullanımı zordur. Ayrıca karaciğer enzimlerinde reversibl artış, nadiren demir eksikliği anemisi diğer önemli yan etkileridir. Akarboz; inflamatuvar barsak hastalığı, kronik ülserasyon, malabsorpsiyon, parsiyel barsak obstrüksiyonu, siroz, gebelik, laktasyon ve 18 yaş altı diyabetlilerde kontrendikedir (38–40).

2.7.3.5 Glukagon Benzeri Peptid-1 reseptör agonistleri

Bu ilaç grubu, glukagon benzeri peptid-1 reseptörlerini aktive ederek pankreas alfa hücrelerinden glukagon sekresyonunu baskımlarken beta hücrelerinin glukozdu duyarlılığını artırır. Ayrıca mide boşalmasını geciktirerek, doyma hissinu artırır. Eksenatid; glukagon benzeri peptid-1 analoğu, grubun diğer üyeleri ise glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonisti yapısındağır. Hipoglisemi riski düşüktür. Aynı zamanda bu ilaçlar, sistolik kan basıncını düşürmenin yanında bir miktarda kilo kaybı sağırlar (39,40,43). Semaglutid ve liraglutidin aynı zamanda obezite ve alkolik olmayan steatohepatit tedavisinde de kullanım endikasyonu mevcuttur (44). Eksenatid postprandial glukoz üzerine etkilidir, günde iki kez, öğün öncesi kullanılır ve etki süresi olarak kısa etkilidir. Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri ile aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda olumlu sonuçlar vermiştir. Obez hastalarda yapılan klinik araştırmalarda eksenatid, liksisenatid, liraglutidin bazal insülin ile birlikte kullanıldığında düşük insülin dozlarıyla hipergliseminin kontrol altına alındığı ve insüline bağılı kilo artışı gibi yan etkilerin minimal olduğunu göstermektedir. Liksisenatid de glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri olmakla birlikte kısa etkilidir ve günde bir kez, herhangi bir öğünden önce kullanılır. Günde bir kez liraglutid veya haftada bir kez

uygulanan eksenatid XR, dulaglutid, semaglutid daha güçlü etkinlik gösterirler ve enjeksiyon zamanı öğünle ilişkisizdir. Genellikle enjektabl olarak kullanılmaktadırlar. Yeni bir ilaç olan tirzepatid glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri etkisinin, glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid reseptörlerine agonistik etkisi nedeni ile “twincetin” olarak adlandırılmaktadır. Yüksek ekonomik maliyet bu ilaçların dezavantajlarıdır. Bu ilaç grubunun bulantı, kusma, diyare, konstipasyon, karın ağrısı, kalp hızında minimal artış, pankreatit ve safra taşı oluşumu gibi yan etkileri mevcuttur. Her ne kadar sadece hayvanlarda deneyi yapılmış olsada tiroid C hücre hiperplazisi nedeniyle medüller tiroid kanseri bakımından izleme alınmıştır. Bu ilaç grubu; pankreatit ve pankreas kanseri öyküsü, aşikar gastrointestinal hastalık, ailede veya kendisinde medüller tiroid kanseri veya tip 2 multipl endokrin neoplazi (MEN tip 2) sendromu, gebelik ve laktasyon durumlarında kullanılmaları kontrendikedir (38–40,43,44) .

Tablo 2.7.3.5.1. Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri grubu ilaçlar

Jenerik adı	Ticari formu	Günlük doz	Alınma şekli
Eksenatid	5, 10 mg kartuş	Başlangıç dozu: 10 mg İdame: 20 µg	Günde 2 kez, sabah ve akşam yemekten 0-60 dk önce, s.c. enjeksiyon
Liraglutid	6 µg/ml kartuş	Başlangıç dozu: 0.6 µg İdame: 1.2-1.8 µg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız, s.c. enjeksiyon
Liksisenatid	150 µg/3 ml hazır kalem	10-20 µg	Günde 1 kez, sabah veya akşam yemekten 1 st önce s.c. enjeksiyon
Albiglutid	30-50 µg kartuş	30-50 µg	Haftada 1 kez, herhangi bir zamanda, yemekten bağımsız s.c. enjeksiyon

Dulaglutid	0.75 µg/0.5 ml, 1.5 µg/0.5 ml tek doz hazır kalem	0.75-1.5 µg	Haftada 1 kez s.c. injeksiyon
Semaglutid	(1.34 µg/ml) 0.25-0.5 µg ve 1 mg dozlu kalem	Başlangıç dozu: 0.25 µg İdame: 0.5-1 µg	Haftada 1 kez s.c. injeksiyon

2.7.3.6 Dipeptidil peptidaz-4 İnhibitörleri

İnkretin artırıcı bu ilaçlar, endojen inkretinlerin postprandial yıkımını, dipeptidil peptidaz-4 inhibe ederek, endojen glukagon benzeri peptit ve gastrointestinal peptit düzeylerini yükseltir. Postprandiyal glukoz düzeyini az miktarda azaltır ve glukagon sekresyonunu inhibe ederler. Bu grupta yer alan ilaçlar oral olarak kullanılırlar. Genellikle günde bir kez kullanılırlar. Hipoglisemi yapmamaları ve kilo artışı yapmamaları en önemli avantajlarıdır. Bu ilaç grubu büllöz pemfigoid, kutanöz vaskülit, interstisyel akciğer hastalığı, artrit, üst solunum yolu enfeksiyonu benzeri yakınmalar, boğaz ağrısı, burun tıkanıklığı, eklem ağrıları, baş ağrısı, nadiren pankreatit yan etki olarak görülür fakat pankreatit düşünüldüğü an ilaç kesilmelidir. Hastada karaciğer yetersizliği, ağır böbrek yetersizliği, gebelik ve laktasyon, kalp yetersizliği, pankreatit öyküsü olan kişilerde kullanımları kontrendikedir (38–40).

Tablo 2.7.3.6.1. Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri grubu ilaçlar

Jenerik adı	Ticari formu	Günlük doz	Alınma şekli
Sitagliptin	25, 50, 100 mg tablet	100 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız

Vildagliptin	50 mg tablet	50-100 mg	Günde 1-2 kez, yemekten bağımsız
Saksagliptin	2.5, 5 mg tablet	5 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
Linagliptin	5 mg tablet	5 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
Alogliptin	6.25, 12.5, 25 mg tablet	25 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız

2.7.3.7 Sodyum Glukoz Ko-transporter 2 İnhibitörleri

'Glukoretikler' veya 'gliflozinler' olarak gruplandırılan sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri, renal proksimal tübülde sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibisyonuna yol açarlar ve böbrekten glukoz emilimini azaltır, idrar ile glukoz ekskresyonunu artırır. Diyabetin herhangi bir aşamasında kontrendikasyonu yoksa kullanılabilirler. Başlıca avantajları; kilo kaybı sağlama, hipoglisemi riskinin düşük olması ve kan basıncını, albuminüriyi, serum ürik asit düzeylerini azaltmalarıdır. Maliyetleri yüksek ilaçlardır. Bu grup ilaçların HbA1c'yi düşürmekteki etkinlikleri hemen hemen aynıdır. Kontrendikasyon olmadıkça, aterosklerotik kalp rahatsızlığı olan hastalarda ve nefropatili diyabetlilerde kullanımı öncelikli tercih sebebidir. Bu ilaç grupları; poliüri, sıvı kaybı, hipotansiyon, öglisemik ketoasidoz, dehidratasyon, baş dönmesi, genitoüriner sistem enfeksiyonları, nadiren fournier gangreni vakaları, major cerrahi gibi yan etkiler gelişebilmektedir. Son dönem kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda, tip 1 diyabet, gebelik ve laktasyon durumlarında kullanımları kontrendikedir (45–47).

Tablo 2.7.3.7.1. Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri grubu ilaçlar

Jenerik adı	Ticari formu	Günlük doz	Alınma zamanı
Dapagliflozin	10 mg tablet	5-10 mg	Günün herhangi bir saatinde 1 kez, yemekten bağımsız
Empagliflozin	10-25 mg tablet	10-25 mg	Günün herhangi bir saatinde 1 kez, yemekten bağımsız
Kanagliflozin*	100-300 mg tablet	100-300 mg	Günde 1 kez, tercihen kahvaltıdan önce

*Ülkemizde ruhsatlı değildir.

2.7.3.8 İnsülin

İnsülin uzun zamandır diyabet tedavisinde kullanılan yan etki profili ve güvenliğiyle tedavimizin bir nevi mihenk taşıdır. İnsülin tedavisinde iki amaç öne çıkmaktadır; ilki insülin eksikliğini rezervi azalmış hastalarda replase etmek; ikinci olarak çoğu kişide görülen azalmış rezerv nedeniyle kırılmayan insülin direncini kırmaktır. Diyabet tanısından itibaren iyi glisemik kontrol sağlanması komplikasyon gelişme riskini azaltır ve yaşam kalitesini artırır. İnsülin endikasyonu çok olmakla beraber genellikle tip 1 diyabet, gestasyonel diyabet, otoimmün diyabet gibi insülin rezervi yetersiz kişilerde kullanırız. Bunun yanında tip 2 diyabetliler gibi insülin rezervine rağmen optimal kullanılmayan insülinin düzenlenmesi sağlanır. İnsülin diyabet hastalarında özellikle uzun dönem komplikasyonların önlenmesinde elimizdeki en güçlü ajandır. Kullanım yolu olarak genel kullanımda insülinler subkutan olarak zerk edilirler. Kısa etkili olanlar intravenöz infüzyon, intramüsküler şekilde de kullanabilmektedir. Orta ve uzun etkili olanların intravenöz kullanımı kontrendikedir. İnhaler insülinler, insülin pompası veya intraperitoneal katetere bağlanan port vasıtası ile peritoneal

uygulamalar şeklinde insülinlerde mevcuttur. Genel olarak tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalar için idame insülin dozları tip 1 diyabette 0.4-1.0 IU/kg/gün, tip 2 diyabette 0.3-1.2 IU/kg/gün olarak hesaplanır. Bazal-bolus insülin rejimlerinde, günlük gereksinimin yaklaşık %40-60'ı bazal, geri kalanı ise bolus olarak hesaplanır. İlk defa insülin kullanacak hastalarda, bazal insülin 0.1-0.2 IU/kg/gün dozunda başlanabilir. İnsülin yan etki olarak özellikle başlangıçta ödem, kilo artışı, kanama, ağrı; uzun dönemde lipohipertrofi veya atrofi, masif hepatomegali yapabilmektedir (48–52).

Tablo 2.7.3.8.1. İnsülin grubu ilaçlar

İnsülin tipi	Etki başlangıcı	Pik etki	Etki süresi
PRANDİYAL İNSÜLİNLER			
Lispro U100 & U200	15-30 dakika	30 - 90 dakika	3 - 5 saat
Glulisin	15 - 30 dakika	30 - 60 dakika	4 saat
Aspart	15 dakika	1 - 3 saat	3 - 5 saat
Regüler İnhaler İnsülin **	12 dakika	30 - 50 dakika	3 saat
Regüler U100	30 - 60 dakika	2 - 4 saat	5 - 8 saat
BAZAL ETKİLİ İNSÜLİNLER			
Nötral protamin Hagedorn	1 - 2 saat	4 - 10 saat	>14 saat
Detemir	3 - 4 saat	6 - 8 saat (Piksiz)	20 - 24 saat

Glargin U100	90 dakika	Piksiz	24 saat
Glargin U300	90 dakika	Piksiz	<36 saat
Degludec U100 & U200 **	30 - 60 dakika	Piksiz	<42 saat
DUAL İNSÜLİNLER			
NPH/Reg 70/30	30 dakika	2 - 4 saat	14 - 24 saat
NPA/Asp 70/30	6 - 12 dakika	1 - 4 saat	18 - 24 saat
NPL/Lis 75/25	15 - 30 dakika	30 - 150 dakika	14 - 24 saat
NPA/Asp 30/70**	10 - 20 dakika	1.6 - 3.2 saat	14 - 24 saat
Deg/Asp 70/30***	14 - 72 dakika	2 - 3 saat >	24 saat

Ülkemizde ruhsatlı değildir veya satışa sunulmamaktadır. *Diğer dual insülinlerden farklı olarak içeriğindeki bazal insülinin etki süresi daha uzundur ve kısa/hızlı etkili insülin ile bu insülinin protaminle etkisinin uzatılmış halinin karışımını değil, iki ayrı insülin preparatının karışımını içermektedir. NPH: Nötral protamin Hagedorn, Reg: Regüler, NPA: Nötral protamin aspart, Asp: Aspart, NPL: Nötral protamin lispro, Lis: Lispro, Deg: Degludec

2.7.3.9 Tedavi Rejimleri

Hedefimiz hasta yaşına göre hipoglisemi riski göz ardı edilmeyerek A1c <7'nin altında tutulması yönündedir. Bu anlamda diyabet tedavi rejiminin en önemli ve her aşamasında düzenlenmesi önemli kısmı yaşam tarzı değişiklikleridir. Bu yaklaşımın yanında hastanın kontrendike bir durumu yoksa insülin direncini kıran, maliyeti düşük, hipoglisemi riski düşük metformin başlanmalıdır. Hastanın 3 ay sonra kontrol A1c %8.5'un altında ise hasta mevcut haliyle üç aylık kontrollerine çağrılır, A1c %10'nun üstünde ise insülin içerikli kombine tedavi planlanır fakat bu iki değerin arasında ise ikili veya üçlü oral antidiyabetikler ile takip edilir. Tedavi yoğunluğunu genelde A1c hedefimize göre düzenleriz (48–51).

2.8 Diyabetin Komplikasyonları

Diyabet bir çok sistemde hasar yapsada bunu en çok vasküler sistem üzerinden gerçekleştirmektedir. Vasküler komplikasyonları mikrovasküler ve makrovasküler olarak sınıflandırılmıştır.

2.8.1 Mikrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetik retinopati vasküler komplikasyon sonucu gelişen göz tutulumunu ifade eder. Diyabet süresi, hipertansiyon, dislipidemi, glisemik kontrol gibi risk faktörleri ile ilişkilidir. 20-74 yaş aralığında görülen körlüğün en önemli nedenidir. Optimal glisemik aralık yakalanana kadar önerilen aralıklarda göz muayenesi ile takip edilir. Diyabetik nefropati önemli mortalite ve morbidite nedeni olup, böbrekler üzerinde diyabetin uzun dönemde olumsuz etkilerinden biridir. Hasta her kontrolde böbrek fonksiyon testleri ve idrar testleri ile taranır, riskli hastalar daha yakın takip edilir. Hayati önem arz eden böbreklerin nefropatisi gelişmeden hastada optimal glisemik aralık sağlanmalıdır, gereklilik halinde ilaçları böbrek dozuna göre titre edilmelidir. Diyabet son dönem böbrek yetersizliğinin sık görülen nedenlerinden biridir. Diyabetik nöropati sık görülen diyabetin kronik komplikasyonlarından. Sinir sisteminin birçok bölümünü etkileyebilir. Özellikle alt ekstremitelerde tutulum yapan distal-simetrik duyuşal polinöropati,

iskemi ve infeksiyon ile birlikte bir araya gelince ayak amputasyonunun sık nedeni olmaktadır. Tip 1 diyabetlilerde tanıdan 5 yıl sonra, tip 2 diyabetlilerde her yıl kontrol muayenesi yapılmalıdır (53–56).

2.8.2 Makrovasküler Komplikasyonlar

Kardiyovasküler hastalıklar diyabet hastalarında en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Tip 2 diyabetlilerde, özellikle koroner arter hastalığı riski 2-4 kat non-diyabetiklere göre daha yüksektir. Diyabet hastalarının büyük çoğunluğu ek olarak gelişen nöropatiyle beraber genelde sessiz gelişen kardiyovasküler olaylar nedeniyle kaybedilir. Diyabetli bireylerde ateroskleroz daha erken yaşlarda, multisegmenter tutulumlu ortaya çıkar ve daha yaygındır. Periferik arter hastalığı tanım olarak aorta, intrakranial arterler ve koroner arterler dışındaki tüm arterleri etkileyen durumlardır. Diyabetik bireylerde periferik arter hastalığı riski 2 kat daha fazladır (57–59).

2.8.3 Akut Komplikasyonlar

Diyabetik aciller bilim dünyasındaki tüm gelişmelere rağmen hala önemli mortalite nedenlerindendir. Diyabetin akut komplikasyonları; diyabetik ketoasidoz (DKA), hiperozmolar hiperglisemik durum (HHD), laktik asidoz (LA), ve en önemlisi hipoglisemi olarak sınıflandırılabilir. Diyabet tedavisi ve beslenmeyle beraber hastalardaki en önemli akut hadise hipoglisemi riskidir. Özellikle insülin kullanan hastaların hipoglisemik durumu yaşamaları daha sık görülmektedir. Bu nedenle insülin ile tedavi edilen her hastaya ve ailesine hipogliseminin belirtileri, korunma yolları ve tedavinin nasıl yapılması gerektiği konusunda mutlaka eğitim verilmelidir. Hipoglisemi tanısı için 'Whipple triadı' yani 50 mg/dl altında glukoz seviyesi, düşük glukoz düzeyi ile uyumlu semptomlar ve semptomların tedavi ile rahatlamaıdır. Diyabetik olmayan kişiler için bu değerler geçerliiyken Amerikan Diyabet Derneği (ADA) gibi kuruluşlar diyabetli hastalar için hipoglisemi sınırının 50 mg/dl altı değilde 70 mg/dl altı olarak kabul edilmesini önermektedirler. Hipoglisemi basit müdahaleler ile önlenabilir, mortalitesi yüksek bir diyabet akut komplikasyonu olup, hasta ve yakınlarının bu konuda bilinçlendirilmesi önem arz etmektedir. HHD ve diyabetik ketoasidoz, ağır hiperglisemi ve insülin eksikliği sonucu ortaya çıkan patolojilerdir. Ön plandaki sorun; HHD'de ise dehidratasyon,

DKA'da insülin eksikliğidir. Oluşum mekanizmaları büyük oranda benzerdir. DKA'da mutlak insülin eksikliği nedeniyle lipoliz baskılanamaz, ketonemi ve ketonüri olur. Farklı olarak HHD'de az miktarda insülinin bulunması lipolizi baskılamak için yeterli olduğundan, keton cisimlerinin oluşumu gerçekleşmez. DKA daha çok tip 1 diyabet hastalarında görülürken, HHD daha çok tip 2 diyabet hastalarında ortaya çıkar. Tedavileri benzerdir, özellikle hidrasyonun sağlanması ve güvenli dozda yakın potasyum takibi ile optimal glukoz aralığı gelmek hedefdir (60–62).

2.9 Hipoksi ile İndüklenebilir Faktör (HIF-1 alfa)

HIF-1 alfa, HIF1A geni tarafından kodlanan heterodimerik transkripsiyon faktörüdür (63). Bu faktör vücutta hipoksik kalan bir bölgenin beslenmesinin bozulmasını engellemek amacıyla vücutta bir dizi reaksiyonu tetiklemektedir. HIF-1 alfa, hipoksik bölgedeki vasküler endotelial büyüme faktör (VEGF) ve eritropoetin başta olmak üzere 60'dan fazla genin transkripsiyonunda rol almaktadır (64,65). HIF-1 alfa, HIF-1 beta subunit ile etkileşime girerek DNA'da hipoksiye yanıt elemanı (HRE) aktive eder. Bu reaksiyonlar silsilesi sonrası hipoksik bölgedeki özellikle anjiyogenez, eritropoezi ve bölge metabolizmasını aktive etmeye çalışır (64,66,67). Özellikle VEGF etkisiyle anjiyogenezi, eritropoetin etkisiyle eritropoezi sağlayıp bölgenin oksijenlenmesi ve endotel hasarının önlenmesi için işlev gösterir. Bunun yanında hipoksik bölgedeki hücreleri aktive ederek bu bölgenin diğer hücrelerle bağlantısını yeniden tesis etmeye çalışmaktadır, böylece hipoksik bölgenin beslenmesine katkı sağlamaya çalışmaktadır (64,66). Bunun yanında HIF-1 alfa hipoksik bölgedeki enerji akışını oksijenli solunumla ile sağlanamadığı durumlarda glikoliz yoluyla ile enerji sağlama yoluna gidebilir bu durum özellikle tümör hücreleri tarafından vücutta patojen yolak olarak kullanılabilir. HIF-1 alfa glukoz aktivitesi; glukoz alımı, glikoliz ve krebs döngüsü ile olmaktadır. HIF-1 alfa hipokside daha aktif olmakla beraber normal oksijen seviyesinde de insülin tarafından seviyesi düzenlenmektedir. Yapılan çalışmalar HIF-1 alfa seviyesinin azalmasının insülin direncine sebep olduğu gösterilmiştir (67,68).

2.10 Süperoksit Dismutaz (SOD)

Fizyolojik koşullarda, hücrelerde metabolizma sonucu oluşan reaktif oksijen (ROS) türleri ile onların zararlarını engelleyen antioksidanlar arasında denge vardır. Bu dengenin reaktif oksijen lehine kayması yani hücrede süperoksit radikallerinin birikmesi oksidatif stres olarak tanımlanır. Reaktif oksijen türlerinin artışı hücre için patojeniktir ve hücrede nükleik asitleri, proteinleri, lipidlere zarar vererek hücre içi sinyal yollarını bozar (69,70). Süperoksit dismutaz (SOD), ROS ve süperoksit anyon radikallerine karşı en önemli antioksidan savunma sistemidir. SOD; süperoksit radikalini, oksijen ve süperoksitten daha az zararlı diğer bir süperoksit radikali olan hidrojen perokside (H_2O_2) indirgenmesini sağlar. Böylece vücutta birikimleri kanser dahil birçok patolojiye neden olan serbest oksijen radikallerinin uzaklaştırılmasını sağlayarak antioksidan enzim olarak görev alır. SOD'un üç farklı izoformu vardır. Bunlar; Cu-Zn-SOD (SOD 1), Mn-SOD (SOD 2) ve Cu-SOD (SOD 3) (71). SOD 1, 32,000 dalton ağırlığında ve sitoplazmada, nükleer bölmelerde ve lizozomlarda bulunur. SOD 2, aerobik hücrelerin mitokondrisinde bulunur ve 23,000 dalton ağırlığındadır. SOD 2, hücre farklılaşmasında, tümörogenezisde ve pulmoner toksisite ile uyarılan hipoksiste majör rol oynar. SOD 3, bu enzim 135,000 dalton ağırlığında, plazmada, lenfatik ve sinoviyal sıvıda bulunur. SOD 3 özellikle damar duvarlarında yüksek oranda bulunur. Vasküler düz kas hücrelerinin büyük oranda SOD 3 sentezlediği gösterilmiştir. Bu hücrelerin vasküler duvardaki enzimin ana kaynağı olduğu düşünülmektedir. Bakır kofaktör olarak kullanan izoenzim formunda daha çok vasküler düz kas hücrelerinden sentezlenip; histamin, oksitosin, vazopressin, endotelin-1, anjiyotensin-II ve serotonin gibi birçok maddeyle ortak yollarda etki gösterebilmektedir. Bakır ilişkili SOD, heparine karşı yüksek afinite gösterir. Bu enzimin seviyesi; diyabet, ateroskleroz, hipertansiyon, koroner arter hastalıkları ve vasküler kaynaklı hastalıkların patogenezinde özellikle önemli rol oynadığı gösterilmiştir. SOD seviyesi yaşlanma ve bağışıklık ile yakından ilişkili olup özellikle bakır kofaktörlü izoenzim formu vasküler sağlık açısından önem arz etmektedir (72,73).

2.11 Galektin-3 (Gal-3)

Galektin-3 (Gal-3) lektin ailesinin bir üyesidir ve yaklaşık 16 kDa ağırlığındadır. Fibroblast, makrofaj ve endotel hücrelerin başta olmak üzere birçok hücrede üretilir ve esas olarak sitoplazmada bulunur. Galektin-3 çekirdekte, hücre içi ve dışı iletim nedeniyle zar yüzeyinde bulunabilir. Hücre adezyonu, ekstraselüler

matriks hücre ilişkisi, anjiyogenez, immünogenez, apoptoz, makrofaj aktivasyonu, metastaz gibi birçok yolda önemli işlevi bulunan endojen galaktoz bağlayıcı proteindir. Galektin, hücre içinde özellikle karbonhidrat bağımlı olarak sentrozomda sinyal transdüksiyonuyla ilgili işlev görür (74–76). Yapılan bazı çalışmalarda galektin-3; doku onarımı, inflamasyon ve özellikle fibrozis mekanizmasında etkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle kalp, karaciğer ve böbrekteki fibroze gidişte galektin-3'ün önemli rolü olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Gal-3'ün fibrozis ilişkisi, vasküler endotelial büyüme faktörü, transforme edici büyüme faktörü- β ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) reseptörleri dahil olmak üzere çoklu hücre yüzey reseptörleri aracılığıyla bağlanması nedeniyle çok faktörlü etki eder (74,75,77,78). Galektin inhibitörleri hücrede oluşan fibrozu önlemek için önemli savunma mekanizmalarından biri olarak düşünülmektedir. Ayrıca galektin-3 immünogenezde B lenfosit ve plazma hücre dönüşümünde etkili olup, etkisinin azalması durumunda kontrolsüz plazma hücre artışı görülmektedir. Hücre içi galektinler hücre farklılaşması, apoptoz, ve hücre içi hareketlilik dahil birçok biyolojik yanıtı etkileyerek akut ve kronik enflamatuvar yanıtlarda ve çeşitli patolojik süreçlerde önemli rol oynar (74,75,77,79,80).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi (BAİBÜ) Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığının 04.01.2022 tarih ve 2021/318 sayılı onayı alındı. BAİBÜ Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğince takip edilen tip 2 DM tanısı almış 18-75 yaş arası 50 hasta 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 sağlıklı 30 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 hipertansiyon, kalp yetmezliği, malignite öyküsü, akut enfeksiyon öyküsü, kronik karaciğer hastalığı, amiloidoz, tiroid hastalığı, gebelik durumu, son 6 ay içinde akut koroner sendrom öyküsü, son dönem böbrek yetmezliği, romatolojik, hematolojik ve hipoksik akciğer hastalığı olan bireyler, gebe, emzirenler ve 18 yaş altı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.2 Anket Uygulaması

Hasta ve kontrol grubuna anket uygulandı. Ankette hastalara diyabetik diyetle uyma durumları, egzersiz yapma durumları, kan şekeri ve HbA1c hedefi bilip bilmedikleri, diyabet eğitimi alıp almadıkları sorularak kaydedildi. Diyabet tanı anından 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 Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü

Serum eldesi için pıhtı aktivatörü içeren jel separatörlü kuru tüpler (BD Vacutainer SST II Advance Plus Blood Collection Tubes, BD Company, Plymouth, UK) kullanıldı. Kan örnekleri BAİBÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya laboratuvarında 4000 rpm' de 4 °C' de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Çalışma gününe kadar Alikotlanan serumlar, -80 °C' de dondurucuda (HERA Freeze, Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, ABD) saklandı. Çalışma günü serum örnekleri kademeli olarak çözündürüldükten sonra 4000 rpm' de 4 °C' de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen süpernatant, Superoksid Dismutaz (SOD) (U/mL), Hypoxia Inducible Factor 1 Alpha (HIF1a) (ng/ml), Galectin 3 (GAL-3) (ng/ml) çalışmaları için kullanıldı. SOD ölçümünde Human Superoxide Dismutases ELISA Kit ELK Biotechnology (Catalog number: ELK 5615 Lot:20357325757); HIF1a ölçümünde Human Hypoxia Inducible Factor 1 Alpha ELISA Kit ELK Biotechnology (Catalog number: ELK1603 Lot:20357316103); GAL-3 ölçümünde Human Galectin 3 ELISA Kit ELK Biotechnology (Catalog number: ELK1312 Lot:20357315440) kullanılarak ölçüldü. Çalışmaya dahil olan şahısların rutin testleri hazır ticari kit kullanılarak otoanalizörde (Architect c8000) çalışıldı.

3.5 Verilerin İstatiksel Analizi

Elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) yazılımı (SPSS 27.0 for Windows, IBM Co. IL, USA) kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi. Sayısal veriler ortalama, standart sapma, median ve çeyreklikler şeklinde, kategorik veriler sayı ve yüzdeler şeklinde sunuldu. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov Testi, çarpıklık ve basıklık için hesaplanan z değerleri, grafikleme yöntemleri ile değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda sayısal değişkenler için Mann Whitney-U, kategorik değişkenler için ki-kare testleri kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Serum SOD, GAL-3 ve HIF-1 Alfa'nın DM için tanısal değerlerini belirlemek için Receiver Operating Characteristic (ROC) analizi yapıldı. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Hasta ve kontrollerin demografik değerleri Tablo 4.1. de, rutin testleri Tablo 4.2. de verildi. Hastaların demografik verileri ve antropometrik verileri değerlendirildiğinde; yaş ($p=0.003$) ve vücut kitle indeksi ($p<0.001$) açısından anlamlı fark görüldü fakat diğer antropometrik veriler açısından gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0.05$). Hastaların yaş ortalaması 55 ± 10.8 , kontrol grubunun yaş ortalaması 49.7 ± 7.5 olarak izlendi. Hastaların vücut kitle indeksi 31.3 ± 5.2 , kontrol grubunun vücut kitle indeksi 25.5 ± 3.8 olarak izlendi. Çalışmaya dahil edilen hastalarının 24'ü erkek 26'sı kadın, kontrol grubumuzun 10'u erkek 20'si kadın olarak izlendi. Hastaların serum HIF-1 alfa, SOD ve Galektin seviyeleri kontrollere göre anlamlı yüksek çıktı (sırası ile; $p=0.000$; $p=0.000$; $p=0.003$) (Tablo 4.3, şekil 4.1.-3). Serum SOD, HIF-1 alfa ve Galektin değerleri arasında önemli korelasyon saptanmadı. Üç parametre için yapılan ROC analizleri Şekil 4.4. de gösterildi. ROC eğrisi analizlerine göre SOD, galektin ve HIF-1 alfa'nın diyabetik hastalar için önemli derecede sensitif ve spesifik olduğu görülmektedir (Sırası ile; SOD: sensitivite=0.02, spesifite=1; Galektin: sensitivite=0.42, spesifite=1; HIF-1 alfa: sensitivite=0.96, spesifite=1). Galektin ve HIF-1 alfa'nın tanısal değerinin olduğu fakat SOD'nin tanısal değerinin olmadığı görülmektedir (Referans çizgisinin altında yer aldı).

Tablo 4.1. : Hastaların ve kontrollerin demografik değerleri

	Tip II diyabetik hasta	Kontrol grubu
	N=50	N=30
Yaş (yıl)		
Ort (SD)	55 (10.8)	49.7 (7.5)
Median (Q1,Q3)	56	49
Cinsiyet-n (%*)		
Erkek	24 (% 48)	10 (% 33)

Kadın	26 (% 52)	20 (% 67)
Vücut kitle indeksi-n	31.3 (5.2)	25.5 (3.8)
(kg/m²) (SD)	31.2	25.7
Median		
Sigara kullanımı-n (%)	2 (4)	3 (10)
Alkol kullanımı-n (%)	0	1 (3.3)
Egzersiz yapma-n (%)	3 (6)	3 (10)
Dişabet Yaşı (yıl)		
Ort (SD)	6.8 (5.9)	
Median	5.5	
İnsülin yaşı (yıl)		
Ort (SD)	2.6 (4.5)	
Median	0.1	
Retinopati-n (%)	14 (28)	
Nefropati-n (%)	11 (22)	
Nöropati-n (%)	5 (10)	
Diabetik ayak-n (%)	2 (4)	

Tablo 4.2. : Hastaların ve kontrollerin laboratuvar değerleri

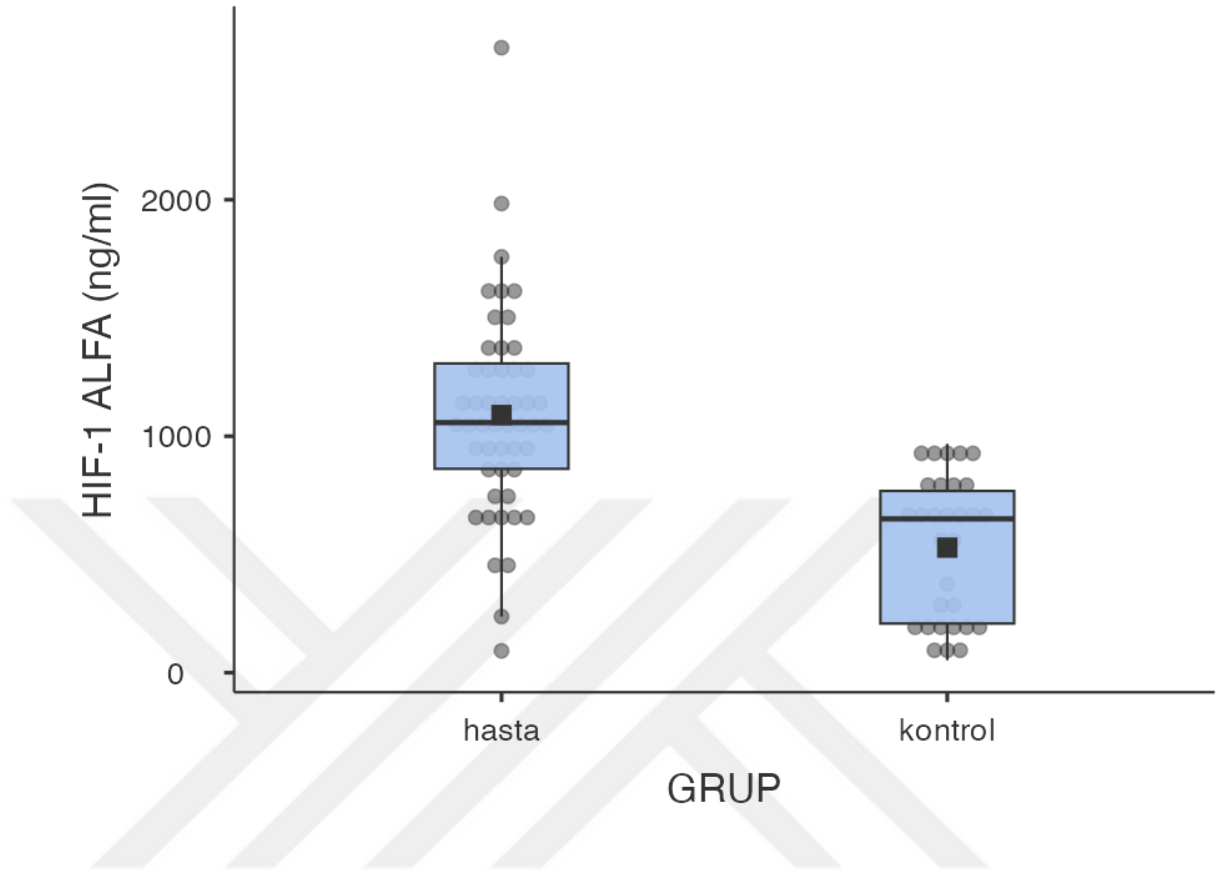
	Tip II diyabetik hasta	Kontrol grubu
	N=50	N=30
Açlık serum glukozu (mg/dL)		
Ort (SD)	141 (63)	93.4 (8.9)
Median	118	92
Açlık insülin (IU/mL)		
Ort (SD)	27.9 (50.8)	10.3 (6.5)
Median	16.1	9.1
HbA1c (%)		
Ort (SD)	8.1 (1.8)	5.4 (0.4)
Median	7	5.4
ALT (U/L)		
Ort (SD)	23.3 (13.6)	20.1 (12.9)
Median	20	17
AST (U/L)		
Ort (SD)	20.1 (6.8)	19.8 (7.4)
Median	18	17.5
GFR (ml/dk)		
Ort (SD)	90.1 (19.2)	101.5 (20.4)
Median	94.5	101

LDL kolesterol (mg/dL)		
Ort (SD)	118.1 (32.4)	97.1 (18.7)
Median	117	90
Trigliserit (mg/dL)		
Ort (SD)	144.5 (62.3)	92.2 (58.7)
Median	133.5	85.5

Tablo 4.3. : Hasta ve kontrollerin serum HIF-1 alfa, SOD ve Galektin seviyeleri

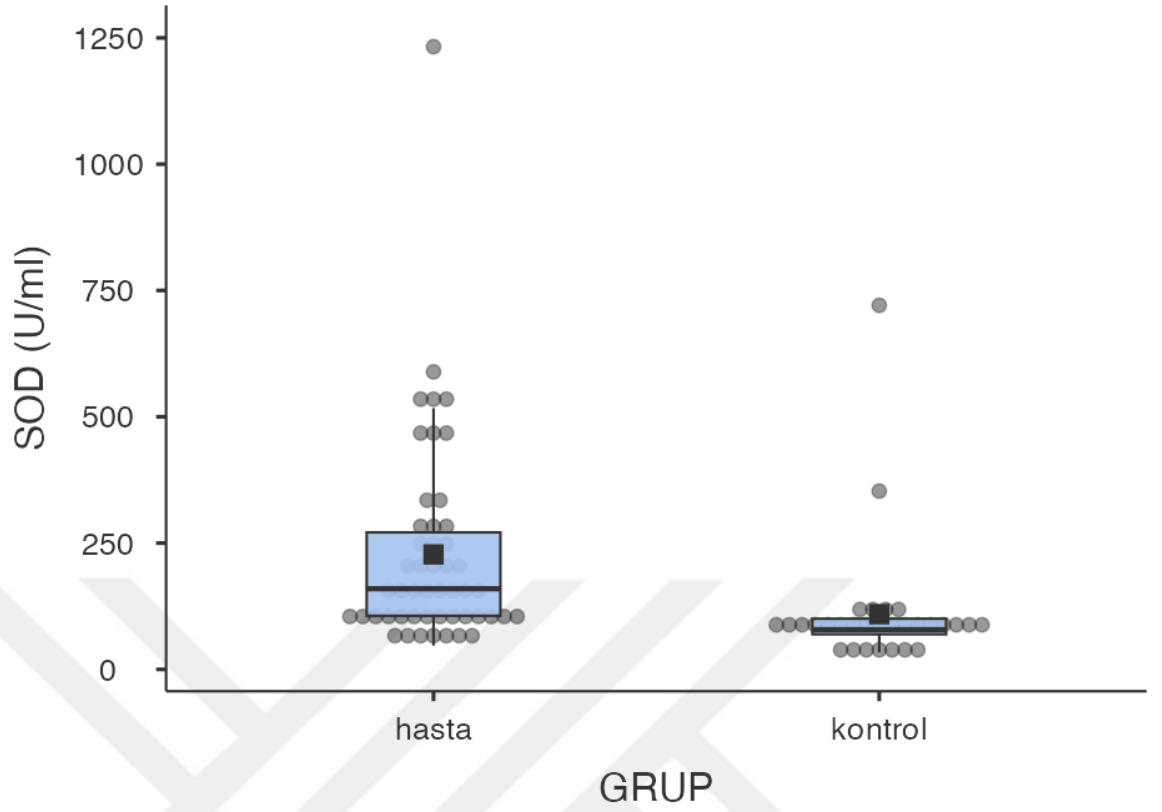
	HIF-1 alfa (ng/ml)	SOD (U/mL)	Gal (ng/ml)
	(Ort ± SD)	(Ort ± SD)	(Ort ± SD)
	Median	Median	Median
Hasta (n=50)	1089 ± 436*	227 ± 205*	1908 ± 2416**
	1057	159	760
Kontrol (n=30)	109 ± 128	475 ± 221	529 ± 295
	78	394	650

Hasta ve kontroller arasında: *p=0.000; **p=0.003



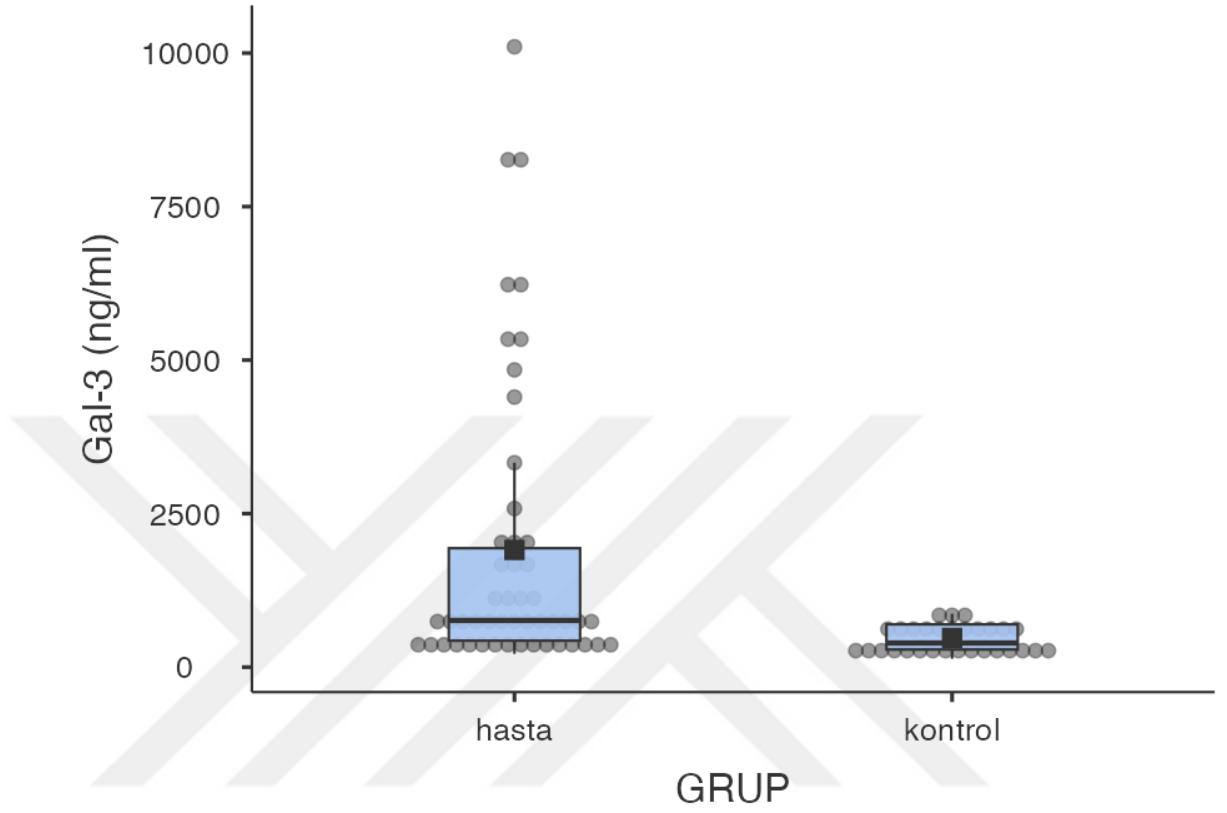
Şekil 4.1. : Hastaların ve kontrol grupları arasındaki HIF-1 alfa median değerleri

Hastaların Ort ± SD: 1089 ± 436 ve Median: 1057; Kontrollerin Ort ± SD: 109 ± 128 ve Median: 78. Hasta ve kontrol grupları arasındaki $p=0.000$.



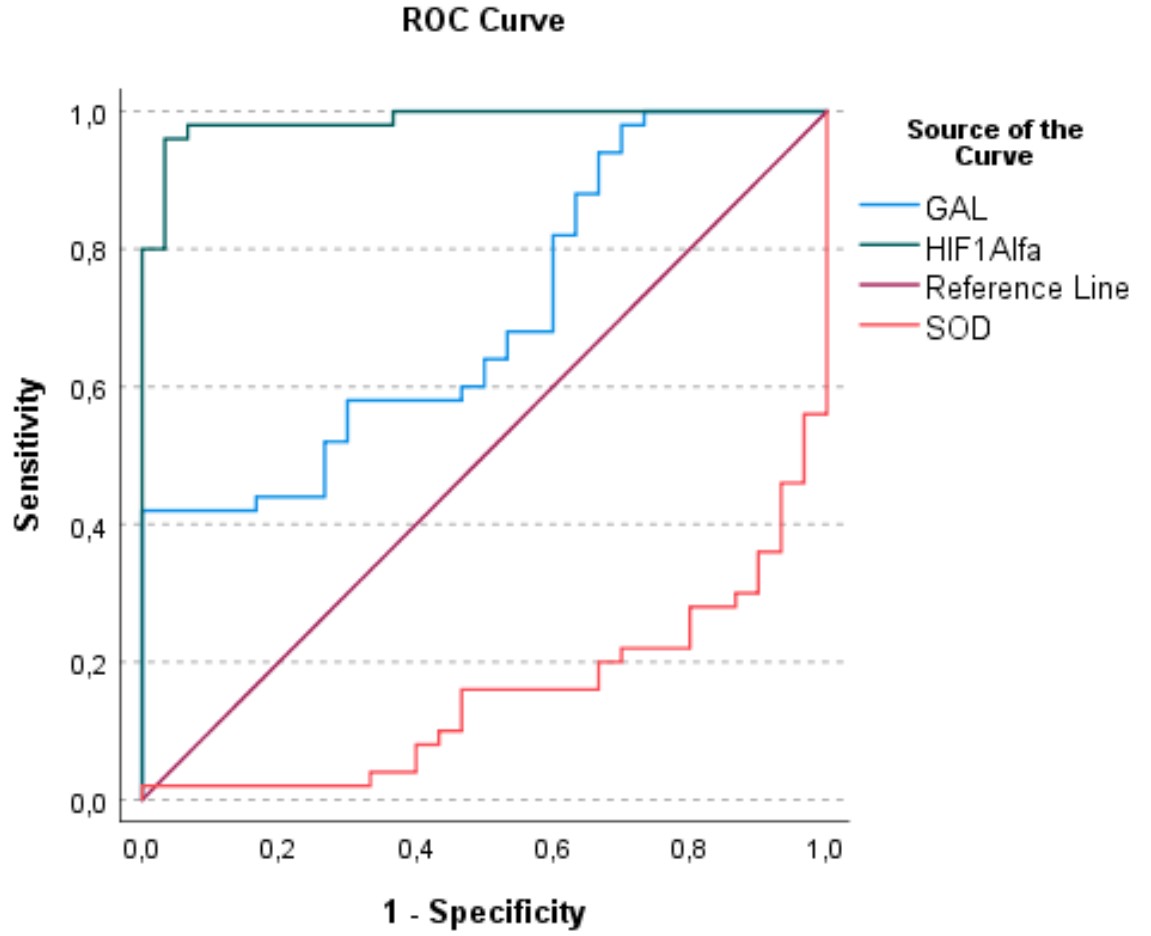
Şekil 4.2. : Hastaların ve kontrol grupları arasında SOD median değerleri

Hastaların Ort $\pm$ SD: 227 ± 205 ve Median: 159; Kontrollerin Ort $\pm$ SD: 475 ± 221 ve Median: 394. Hasta ve kontrol grupları arasındaki $p=0.000$.



Şekil 4.3. : Hastaların ve kontrol grupları arasında Gal-3 median değerleri

Hastaların Ort $\pm$ SD: 1908 ± 2416 ve Median: 760; Kontrollerin Ort $\pm$ SD: 529 ± 295 ve Median: 650. Hasta ve kontrol grupları arasındaki $p=0.003$.



Şekil 4.4. : Hastaların ve kontrol grupları arasındaki ROC analiz eğrisi grafiği

Hastaların serum SOD, Galektin ve HIF-1 alfa parametrelerinin ROC analizi. ROC analizinde GAL (AUC=0.702, %95 CI: 0.587–0.817, p=0.001) ve HIF-1Alfa (AUC=0.986, %95 CI:0.966–1.00, p=0.000) tanısal olarak kullanılabilir. SOD nin tanısal değeri yoktur (referans çizgisinin altında yer almaktadır). Üç testin sensitivite ve spesifite değerleri sırası ile; SOD: sensitivite=0.02, spesifite=1; Galektin: sensitivite=0.42, spesifite=1; HIF-1 alfa: sensitivite=0.96, spesifite=1.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızın ana amacı T2DM hastalarında HIF-1 alfa, SOD, galektin seviyelerinin karşılaştırılması ve düzeylerinin değerlendirilmesiydi. Bu sayede T2DM hastalarında endotel disfonksiyonunda farklı görevleri olan HIF-1 alfa, SOD, galektin seviyelerinin bizim için önem derecesini belirlemekti.

HIF-1 alfa hipoksik durumlarda hücrenin metabolizmasının devamlılığını sağlayabilmek için aktive olan transkripsiyon faktörüdür. Hücrede anjiyogenez, oksijen homeostazı ve embriyonik kardiyak hücre dönüşümlerinde etkisi görülmektedir. Ayrıca hücrenin iskemiye gitmesini engellemek için reperfüzyonda da görevli bir moleküldür. T2DM gibi özellikle endotelyal hasar yapan durumlarda organizmanın metabolizmasının devamı için hayati öneme sahiptir (63,81). Liu X ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptıkları çalışmada HIF-1 alfa seviyesinin T2DM gibi endotelyal hasar yapan durumlarda iskemi/reperfüzyonu sağlamaya çalıştığı gösterilmiştir (81). HIF-1 alfa endotelyal reperfüzyonu sağlarken VEGF, eritropoetin metabolizmalarını da aktifleştirerek hücrenin enerji ihtiyacını karşılamaya çalışmaktadır (63,82). Hong-Tao Yan ve arkadaşlarının yine fareler üzerinde yaptığı diyabetik retinopatide HIF-1 alfanın reperfüzyon amaçlı VEGF ile beraber çalıştığı ortaya koyulmuş (65). Çalışmanın sonuçları bizim bulgularımızı destekler niteliktedir. Hariharan Thangarajah ve arkadaşları da HIF-1 alfanın diyabetik ayak üzerindeki etkilerini incelemiş olup diyabetik ayak gelişiminin yüksek glukozun etkilediği HIF-1 alfa düzeyindeki azalmaya bağlı olduğunu göstermişlerdir (66). Yukarıda bahsettiğimiz çalışmaların bulguları bizim çalışmamızla da benzer gelmiştir. Bu bilgiler ışığında denilebilir ki HIF-1 alfa seviyesi T2DM gibi vasküler endotelyal disfonksiyon yapan hastalıklarda önem arz etmektedir. Özellikle hipoksiye ve iskemi reperfüzyonuna verdiği yanıt bu hastaların hastalık aktivitesi ve komplikasyon gelişme hızıyla yakından ilişkilidir.

Süperoksit dismutaz (SOD); NADPH oksidaza bağlı vücutta oluşan ROS'lardan özellikle superoksit anyon radikalini, daha az reaktif olan hidrojen peroksit ve oksijene dönüştüren önemli antioksidan enzimdir. Eksikliği vücutta yaşlanma, tümörögenез gibi patolojik etkiler sağlar. 3 izoenzimi olup özellikle bakır ilişkili SOD (SOD 3) vasküler duvarda sentezlenir ve vasküler endotelyal sağlığın korumaya yardımcı olur. Eksikliğinde ateroskleroz sık görülüyor. İşte bu

endotelial disfonksiyon sonucu T2DM, hipertansiyon gibi kronik hastalıklara neden olabiliyor (69–73). Mitokondri ve poliol yolu gibi yüksek hücre içi glikoz konsantrasyonu altında ROS üretiminin artışı Eterkharpour E. ve arkadaşlarının çalışmasında diyabetik nöropatiyle ilişkili bulunmuş (83) Eva M Olofsson ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptığı çalışmada SOD eksikliğinde biriken serbest oksijen radikallerinin diyabetik katarakt oluşumuyla yakından ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (84). Lana J Dixon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hipertansiyon, diyabet gibi kronik rahatsızlığı olan hastalarda NADPH oksidaza bağlı üretilen süperoksitin endotel hasarı sonucu oluşan komplikasyonlara daha açık hale getirdiği izlenmiştir (85). Yukarıda bahsettiğimiz çalışmaların sonuçları da bizim çalışmamızla benzer görülmüş olup, SOD eksikliği organizmayı endotel hasarına özellikle de vasküler endotel hasarına karşı savunmasız bırakmaktadır. Şahıslarda kısa sürede kronik rahatsızlık ve komplikasyon oluşmasına zemin hazırlamaktadır. Bizim çalışma sonucumuzda da görüldü ki SOD seviyesi özellikle T2DM başta olmak üzere kronik rahatsızlıklar ve komplikasyonlarıyla yakından ilişkilidir.

Galektin-3; lektin ailesinin bir üyesi olup hücre içi ve dışı iletimde, sitoplazmada ve çekirdekte birçok yolla görev yapmaktadır. Özellikle fibrozis, endotelial disfonksiyon, immünolojik etkileri T2DM gibi kronik hastalık süreçlerinde önemli görülmektedir. Galektin inhibitörleriyle bu etkilerin geri döndürülmesi hastaların hastalık aktivite ve komplikasyon gelişimi açısından önemlidir (74,75,77). Atalar M. ve arkadaşlarının T2DM hastalarda yaptığı çalışmada galektin-3 seviyesinin bu hasta grubunda anlamlı yüksek bulmuş. Aynı zamanda HbA1c seviyesi ile de pozitif korelasyon raporlamışlar (86). Weigert J. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada T2DM ve obeziteli hastalarda galektin-3 seviyesini anlamlı pozitif saptamışlar (87). Ohkura T. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada düşük galektin-3 seviyesinin insülin direnciyle alakalı olduğu raporlanmış (88). Vora A. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada galektin-3 molekülünün muhtemelen pankreas beta hücre fibrozisi ile bozulmuş insülin sekresyonuna neden olduğu ve T2DM hastalığı ile ilişkili olduğunu saptamışlar (89). Literatüre benzer olarak bizim çalışmamızda da T2DM hastalarda galektin-3 seviyesi anlamlı pozitif görülmüş olup, muhtemel mekanizması oksidatif stres, fibrozis sonucu endotel disfonksiyonuna neden olarak glukoz metabolizmasını bozup T2DM hastalığında

rol oynamaktadır. Galektin-3 seviyesi hastalığın ve komplikasyonların önlenmesi açısından tarafımızca önemli bir biyobelirteç olarak kullanılabilir düşüncesi doğmuştur.



6. SONUÇLAR

- 1) T2DM tanılı hastaların, sağlıklı kontrollerle olan SOD, HIF-1 alfa, Galektin-3 seviyeleri arasında anlamlı fark bulunmuştur.
- 2) SOD ile yapılan ROC eğrisinde cut off değeri 1050.788 olarak alındığında testin sensitivitesi 0.02 ve spesifitesi 1 dir.
- 3) HIF-1 alfa ile yapılan ROC eğrisinde cut off değeri 403.135 olarak alındığında testin sensitivitesi 0.96 ve spesifitesi 0.967 dir.
- 4) Galektin-3 ile yapılan ROC eğrisinde cut off değeri 987.069 olarak alındığında testin sensitivitesi 0.42 ve spesifitesi 1'dir.
- 5) Çalışmamızın sonuçları HIF-1 alfa, SOD, galektin-3 seviyelerinin T2DM hastalığında farklı mekanizmalar ile endotelial hasara ve reperfüzyona sebep olarak hücre glukoz metabolizmasında önemli rol oynadıklarını göstermektedir. Bu sonuçlar ışığında HIF-1 alfa, SOD, galektin-3 seviyeleri T2DM ve komplikasyonlarının gelişimi, hastalık progresyonuyla yakından ilişkili olup önemli biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

7. KAYNAKLAR

Bu tez çalışmasında Vancouver atıf sistemi kullanılmıştır.

1. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1;45(Supplement_1):S17–38.
2. Giacco F, Brownlee M. Oxidative Stress and Diabetic Complications. *Circ Res*. 2010 Oct 29;107(9):1058–70.
3. Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: A review. *J Biochem Mol Toxicol*. 2003;17(1):24–38.
4. 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.
5. 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.
6. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey. *Diabetes Care*. 2002 Sep 1;25(9):1551–6.
7. 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.
8. Cesur M, Cesur A. Double diabetes: possible but unpublished complication of insulin pump therapy. *J Diabetes Complications*. 2008 Mar;22(2):147–9.
9. World health organization. WHO Consultation Group. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. WHO, Geneva. 2006;
10. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, et al. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes*. 2017 Feb 1;66(2):241–55.
11. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T, et al. The Management of Type 1 Diabetes in Adults. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2021 Nov 1;44(11):2589–625.
12. 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.
13. 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. *New England Journal of Medicine*. 1989 Aug 10;321(6):337–43.

14. Karaçam Z, Çellik D. The prevalence and risk factors of gestational diabetes mellitus in Turkey: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2021 Apr 18;34(8):1331–41.
15. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus by Changes in Lifestyle among Subjects with Impaired Glucose Tolerance. *New England Journal of Medicine*. 2001 May 3;344(18):1343–50.
16. Lau DCW, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2005 May;288(5):H2031–41.
17. Wang Z, Nakayama T. Inflammation, a Link between Obesity and Cardiovascular Disease. *Mediators Inflamm*. 2010;2010:1–17.
18. Cerf ME. Beta Cell Dysfunction and Insulin Resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4.
19. Primavera M, Giannini C, Chiarelli F. Prediction and Prevention of Type 1 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Jun 2;11.
20. Wheeler E, Barroso I. Genome-wide association studies and type 2 diabetes. *Brief Funct Genomics*. 2011 Mar 1;10(2):52–60.
21. Murea M, Ma L, Freedman BI. Genetic and environmental factors associated with type 2 diabetes and diabetic vascular complications. *The Review of Diabetic Studies*. 2012;9(1):6–22.
22. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *The Lancet*. 2002 Jun;359(9323):2072–7.
23. Bektas F, Eray O, Sari R, Akbas H. Point of Care Blood Ketone Testing of Diabetic Patients in the Emergency Department. *Endocr Res*. 2004 Jan 7;30(3):395–402.
24. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract*. 1995 May;28(2):103–17.
25. 6. Glycemic Targets: *Standards of Medical Care in Diabetes—2020*. *Diabetes Care*. 2020 Jan 1;43(Supplement_1):S66–76.
26. Karter AJ, Ackerson LM, Darbinian JA, D’Agostino RB, Ferrara A, Liu J, et al. Self-monitoring of blood glucose levels and glycemic control: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes registry*. *Am J Med*. 2001 Jul;111(1):1–9.
27. DM Nathan, S Genuth, J Laçin, P Cleary, Ey Crofford, M Davis, et al. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*. 1993 Sep 30;329(14):977–86.

28. Woerle HJ, Neumann C, Zschau S, Tenner S, Irsigler A, Schirra J, et al. Impact of fasting and postprandial glycemia on overall glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007 Aug;77(2):280–5.
29. 8. Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes — 2019.* *Diabetes Care.* 2019 Jan 1;42(Supplement_1):S81–9.
30. 4. Foundations of Care: Education, Nutrition, Physical Activity, Smoking Cessation, Psychosocial Care, and Immunization. *Diabetes Care.* 2015 Jan 1;38(Supplement_1):S20–30.
31. Raynor HA, Champagne CM. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Interventions for the Treatment of Overweight and Obesity in Adults. *J Acad Nutr Diet.* 2016 Jan;116(1):129–47.
32. Sievenpiper JL, Chan CB, Dworatzek PD, Freeze C, Williams SL. Nutrition Therapy. *Can J Diabetes.* 2018 Apr;42:S64–79.
33. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2018 Executive Summary. *Endocrine Practice.* 2018 Jan;24(1):91–121.
34. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev.* 2018 Oct 1;98(4):2133–223.
35. 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.
36. Dunstan DW, Daly RM, Owen N, Jolley D, de Courten M, Shaw J, et al. High-Intensity Resistance Training Improves Glycemic Control in Older Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2002 Oct 1;25(10):1729–36.
37. Castaneda C, Layne JE, Munoz-Orians L, Gordon PL, Walsmith J, Foldvari M, et al. A Randomized Controlled Trial of Resistance Exercise Training to Improve Glycemic Control in Older Adults With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2002 Dec 1;25(12):2335–41.
38. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: *Standards of Medical Care in Diabetes—2018.* *Diabetes Care.* 2018 Jan 1;41(Supplement_1):S73–85.
39. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2018 Executive Summary. *Endocrine Practice.* 2018 Jan;24(1):91–121.
40. Lipscombe L, Booth G, Butalia S, Dasgupta K, Eurich DT, Goldenberg R, et al. Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults. *Can J Diabetes.* 2018 Apr;42:S88–103.

41. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):854–65.
42. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, et al. A Placebo-Controlled Trial of Pioglitazone in Subjects with Nonalcoholic Steatohepatitis. *New England Journal of Medicine*. 2006 Nov 30;355(22):2297–307.
43. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *The Lancet*. 2016 Feb;387(10019):679–90.
44. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2016 Nov 10;375(19):1834–44.
45. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2019 Jan 24;380(4):347–57.
46. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondur N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2017 Aug 17;377(7):644–57.
47. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015 Nov 26;373(22):2117–28.
48. Mullins P, Sharplin P, Yki-Jarvinen H, Riddle MC, Haring HU. Negative Binomial Meta-Regression Analysis of Combined Glycosylated Hemoglobin and Hypoglycemia Outcomes Across Eleven Phase III and IV Studies of Insulin Glargine Compared with Neutral Protamine Hagedorn Insulin in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Ther*. 2007 Aug;29(8):1607–19.
49. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T, et al. The Management of Type 1 Diabetes in Adults. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2021 Nov 1;44(11):2589–625.
50. Plank J, Siebenhofer A, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Mrak P, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Short-Acting Insulin Analogues in Patients With Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med*. 2005 Jun 27;165(12):1337.
51. Singh SR, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *Can Med Assoc J*. 2009 Feb 17;180(4):385–97.
52. Liu D, McManus RM, Ryan EA. Improved counter-regulatory hormonal and symptomatic responses to hypoglycemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus after 3 months of less strict glycemic control. *Clin Invest Med*. 1996 Apr;19(2):71–82.

53. Chung YR, Park SW, Choi SY, Kim SW, Moon KY, Kim JH, et al. Association of statin use and hypertriglyceridemia with diabetic macular edema in patients with type 2 diabetes and diabetic retinopathy. *Cardiovasc Diabetol*. 2017 Dec 7;16(1):4.
54. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: *Standards of Medical Care in Diabetes—2022*. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1;45(Supplement_1):S185–94.
55. Addendum. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: *Standards of Medical Care in Diabetes—2022* . *Diabetes Care* 2022;45(Suppl. 1): S175–S184. *Diabetes Care*. 2022 Sep 1;45(9):2182–4.
56. Gibbons CH. Treatment induced neuropathy of diabetes. *Autonomic Neuroscience*. 2020 Jul;226:102668.
57. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: *Standards of Medical Care in Diabetes—2022*. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1;45(Supplement_1):S144–74.
58. Lièvre MM, Moulin P, Thivolet C, Rodier M, Rigalleau V, Penfornis A, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic patients with diabetes: results of a randomized trial and meta-analysis assessing the effectiveness of systematic screening. *Trials*. 2011 Dec 26;12(1):23.
59. Peripheral Arterial Disease in People With Diabetes. *Diabetes Care*. 2003 Dec 1;26(12):3333–41.
60. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. Glycemic Targets: *Standards of Medical Care in Diabetes—2022*. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1;45(Supplement_1):S83–96.
61. Paty BW, Lanz K, Kendall DM, Sutherland DER, Paul Robertson R. RESTORED HYPOGLYCEMIC COUNTERREGULATION IS STABLE IN SUCCESSFUL PANCREAS TRANSPLANT RECIPIENTS FOR UP TO 19 YEARS AFTER TRANSPLANTATION1. *Transplantation*. 2001 Sep;72(6):1103–7.
62. Cheng AYY. Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. Introduction. *Can J Diabetes*. 2013 Apr;37:S1–3.
63. Conde E, Alegre L, Blanco-Sánchez I, Sáenz-Morales D, Aguado-Fraile E, Ponte B, et al. Hypoxia Inducible Factor 1-Alpha (HIF-1 Alpha) Is Induced during Reperfusion after Renal Ischemia and Is Critical for Proximal Tubule Cell Survival. *PLoS One*. 2012 Mar 14;7(3):e33258.
64. Zhang D, Lv FL, Wang GH. Effects of HIF-1 α on diabetic retinopathy angiogenesis and VEGF expression.
65. Yan HT, Su GF. Expression and significance of HIF-1 α and VEGF in rats with diabetic retinopathy. *Asian Pac J Trop Med*. 2014 Mar;7(3):237–40.
66. Thangarajah H, Vial IN, Grogan RH, Yao D, Shi Y, Januszyk M, et al. HIF-1 α dysfunction in diabetes. *Cell Cycle*. 2010 Jan 28;9(1):75–9.

67. Girgis CM, Cheng K, Scott CH, Gunton JE. Novel links between HIFs, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2012 Aug;23(8):372–80.
68. Gabryelska A, Karuga FF, Szmyd B, Białasiewicz P. HIF-1 α as a Mediator of Insulin Resistance, T2DM, and Its Complications: Potential Links With Obstructive Sleep Apnea. Vol. 11, *Frontiers in Physiology*. Frontiers Media S.A.; 2020.
69. López-Alarcón C, Denicola A. Evaluating the antioxidant capacity of natural products: A review on chemical and cellular-based assays. *Anal Chim Acta*. 2013 Feb;763:1–10.
70. H Sies, E Cadenas. Oxidative stress: damage to intact cells and organs. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B, Biological Sciences*. 1985 Dec 17;311(1152):617–31.
71. Sanyal J, Bandyopadhyay SK, Banerjee TK, Mukherjee SC, Chakraborty DP, Ray BC, et al. Plasma levels of lipid peroxides in patients with Parkinson's disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2009;13(2):129–32.
72. Landmesser U, Merten R, Spiekermann S, Büttner K, Drexler H, Hornig B. Vascular Extracellular Superoxide Dismutase Activity in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2000 May 16;101(19):2264–70.
73. Fattman CL, Schaefer LM, Oury TD. Extracellular superoxide dismutase in biology and medicine. *Free Radic Biol Med*. 2003 Aug;35(3):236–56.
74. Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL, Kipari T, Haslett C, Iredale JP, et al. Galectin-3 Expression and Secretion Links Macrophages to the Promotion of Renal Fibrosis. *Am J Pathol*. 2008 Feb;172(2):288–98.
75. Nangia-Makker P, Honjo Y, Sarvis R, Akahani S, Hogan V, Pienta KJ, et al. Galectin-3 Induces Endothelial Cell Morphogenesis and Angiogenesis. *Am J Pathol*. 2000 Mar;156(3):899–909.
76. Srejavic I, Selakovic D, Jovicic N, Jakovljević V, Lukic ML, Rosic G. Galectin-3: Roles in Neurodevelopment, Neuroinflammation, and Behavior. *Biomolecules*. 2020 May 21;10(5):798.
77. Zhong X, Qian X, Chen G, Song X. The role of galectin-3 in heart failure and cardiovascular disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2019 Mar 7;46(3):197–203.
78. Saccon F, Gatto M, Ghirardello A, Iaccarino L, Punzi L, Doria A. Role of galectin-3 in autoimmune and non-autoimmune nephropathies. *Autoimmun Rev*. 2017 Jan;16(1):34–47.
79. Harjacek M, Diaz-Cano S, De Miguel M, Wolfe H, Maldonado CA, Rabinovich GA. Expression of galectins-1 and -3 correlates with defective mononuclear cell apoptosis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2001 Aug;28(8):1914–22.
80. Iacobini C, Fantauzzi CB, Pugliese G, Menini S. Role of Galectin-3 in Bone Cell Differentiation, Bone Pathophysiology and Vascular Osteogenesis. *Int J Mol Sci*. 2017 Nov 21;18(11):2481.

81. Liu X, Yang R, Bai W, Xu X, Bi F, Zhu M, et al. Exploring the role of orexin B-sirtuin 1-HIF-1 α in diabetes-mellitus induced vascular endothelial dysfunction and associated myocardial injury in rats. *Life Sci* [Internet]. 2020 Aug 1;254:117041. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0024320519309683>
82. Wright AD, Dodson PM. Medical management of diabetic retinopathy: fenofibrate and ACCORD Eye studies. *Eye*. 2011 Jul 25;25(7):843–9.
83. Eftekharpour E, Fernyhough P. Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction Associated with Peripheral Neuropathy in Type 1 Diabetes. *Antioxid Redox Signal*. 2022 Sep 1;37(7–9):578–96.
84. Olofsson EM, Marklund SL, Behndig A. Enhanced Diabetes-Induced Cataract in Copper-Zinc Superoxide Dismutase–Null Mice. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2009 Jun 1;50(6):2913.
85. DIXON L, HUGHES S, ROONEY K, MADDEN A, DEVINE A, LEAHEY W, et al. Increased Superoxide Production in Hypertensive Patients With Diabetes Mellitus Role of Nitric Oxide Synthase. *Am J Hypertens*. 2005 Jun;18(6):839–43.
86. Atalar MN, Abuşoğlu S, Ünlü A, Tok O, İpekçi SH, Baldane S, et al. Assessment of serum galectin-3, methylated arginine and Hs-CRP levels in type 2 diabetes and prediabetes. *Life Sci*. 2019 Aug;231:116577.
87. Weigert J, Neumeier M, Wanninger J, Bauer S, Farkas S, Scherer MN, et al. Serum Galectin-3 Is Elevated in Obesity and Negatively Correlates with Glycosylated Hemoglobin in Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Mar 1;95(3):1404–11.
88. Ohkura T, Fujioka Y, Nakanishi R, Shiochi H, Sumi K, Yamamoto N, et al. Low serum galectin-3 concentrations are associated with insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*. 2014 Dec 27;6(1):106.
89. Vora A, de Lemos JA, Ayers C, Grodin JL, Lingvay I. Association of Galectin-3 With Diabetes Mellitus in the Dallas Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Oct 1;104(10):4449–58.