T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TİP 2 DİYABET TANILI HASTADA SERUM VANİN-1 DÜZEYİ İLE KAN ŞEKERİ REGÜLASYONU İLİŞKİSİNİN BELİRLENMESİ

Dr. Hüseyin Emre ÇARPAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2025

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TİP 2 DİYABET TANILI HASTADA SERUM VANİN-1 DÜZEYİ İLE KAN ŞEKERİ REGÜLASYONU İLİŞKİSİNİN BELİRLENMESİ

Dr. Hüseyin Emre ÇARPAN

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Murat AKARSU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, mesleki ve akademik gelişimime her yönüyle katkıda bulunan, bilgi ve tecrübeleriyle yolumu aydınlatan, hekimliğin sadece bilimsel değil, insani yönünü de bana öğreten tüm hocalarıma en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Özellikle, eğitim sürecim boyunca her zaman yanımda olan, yalnızca mesleki değil insani yönüyle de örnek aldığım, bilgi ve birikimini büyük bir özveriyle paylaşan, karşılaştığım her zorlukta çözüm odaklı yaklaşımı ve yapıcı desteğiyle yolumu açan değerli tez danışmanım Doç. Dr. Murat Akarsu'ya en derin saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum. Tez sürecimin tüm aşamalarında, bilimsel yolculuğumda bana rehberlik eden, ilham verici yaklaşımıyla motivasyonumu her zaman canlı tutan kıymetli hocamın katkıları benim için daima yol gösterici olacaktır.

Uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi, birikim ve yönlendirmeleriyle bana destek olan Prof. Dr. Ömür Tabak, Doç. Dr. Şengül Aydın Yoldemir ve Doç. Dr. Recep Demirci hocalarıma; ayrıca akademik gelişimime katkı sağlayan, eğitim sürecimin farklı aşamalarında bana destek veren tüm yan dal hocalarıma ve uzmanlarıma, meslek hayatımın şekillenmesinde emeği geçen tüm İç Hastalıkları uzmanlarıma gönülden teşekkür ederim.

Asistanlık yıllarımda birlikte görev yaptığım, mesleki dayanışmayı, ekip ruhunu ve dostluğu paylaştığım, birlikte nice nöbeti, zorlu süreci ve güzel anıyı paylaştığımız değerli kıdemlilerim Dr. İsa Yalçınkaya, Dr. Ahmet Said Dündar ve Dr. Alican Uğuz'a, samimiyetleri, destekleri ve katkıları için içtenlikle teşekkür ederim. Onlarla çalışmak mesleki sürecimi daha anlamlı ve değerli kılmıştır.

Eğitimim boyunca bana yol gösteren, akademik bir çalışma ortamı sunan, etik değerlere bağlı kalmanın önemini öğreten tüm hocalarımın katkısı, hekimlik yolculuğumun temel taşlarından biri olmuştur. Bilgileriyle beni daha donanımlı, daha öz güvenli ve daha üretken bir hekim haline getiren herkese minnettarım.

Asistanlık sürecim boyunca bana destek olan, mesleki ve kişisel anlamda gelişimime katkı sunan, bilimsel düşünmeyi, hasta merkezli yaklaşımı ve sorumluluk almayı öğreten tüm klinik ekip arkadaşlarıma; hasta yönetiminden bilimsel

araştırmalara kadar birçok alanda birlikte emek verdiğimiz tüm mesai arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatım boyunca bana koşulsuz sevgi ve sonsuz sabırla destek olan, sadece sözleriyle değil varlığıyla bile içimi ısıtan, zorlu geçen eğitim sürecimde bir an olsun desteğini esirgemeyen, beni her halimle kabul eden, her kararımda arkamda dimdik duran ve hayallerime inanan, varlıkları, inançları, duaları ve sonsuz destekleriyle bu süreci mümkün kılan, varlıklarıyla güç bulduğum, her düşüşümde elimi tutan, her başarımda gözleri dolarak sevinen annem Emel Çarpan ve babam Mehmet Çarpan'a, beni ben yapan değerlerin temellerini atarken bana rehberlik eden, bir dayanak olan sevgili ablam Özge Yaltıraklı'ya teşekkür ederim.

Varlığıyla başardıklarımın arkasındaki emeği, sevgiyi ve inancı bana bir arada hissettiren, hayatımın ve uzmanlık sürecimin her aşamasında desteğini daima hissettiren, anlayışıyla bana yardımcı olan, sabrı ve sakinliğiyle yükümü hafifleten; zaman zaman yoğunluklar içinde kaybolduğumda gösterdiği anlayış, sağladığı destek ve bana duyduğu güvenle bu süreci sürdürülebilir kılan, varlığıyla hayatın her alanında olduğu gibi bu zorlu dönemde de bana güç veren, en büyük desteğim, bu çalışmanın her satırında sabrının ve desteğinin izleri olan sevgili eşim Dr. Büşra Çarpan'a teşekkür ederim.

Bu süreçte her bir katkının, her bir desteğin, her bir teşvikin benim için ne kadar kıymetli olduğunu içtenlikle belirtmek isterim. Tüm bu emeklerin bir sonucu olan bu çalışmayı, bana inanan, güvenen ve destekleyen herkese ithaf ediyorum.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... İ

KISALTMALAR V

TABLO LİSTESİ ..... İX

ŞEKİL LİSTESİ X

ÖZET ..... Xİ

ABSTRACT ..... Xİİ

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. DİABETES MELLİTUS 3

2.1.1. Tanımı ve Epidemiyolojisi 3

2.1.2. Patogenez 6

2.1.2.1. Diyabetin Temel Patogenezi 6

2.1.2.2. İkincil Mekanizmalar: İnkretin Sistemi ve Glukagon 13

2.1.3. Sınıflandırma 14

2.1.3.1. Tip 1 Diabetes Mellitus 16

2.1.3.2. Tip 2 Diabetes Mellitus 16

2.1.3.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus 17

2.1.3.4. MODY (Genç Erişkinlikte Başlayan Diyabet) 18

2.1.3.5. LADA (Latent Otoimmün Diyabet) 19

2.1.4. Tanı 20

2.1.4.1. Tanıda Kullanılan Temel Kriterler 20

2.1.4.2. Prediyabet Tanımı ve Sınır Değerleri 20

2.1.4.3. Klinik Belirtiler ve Fizik Muayene Bulguları 21

2.1.4.4. Tarama 23

2.1.4.5. Tanıda Kullanılan Laboratuvar Parametreleri 35

2.1.4.6. Ayırıcı Tanılar 40

2.1.5. Tedavi 43

2.1.5.1. Tip 1 Diabetes Mellitus Tedavisi 43
2.1.5.2. Tip 2 Diabetes Mellitus Tedavisi 44
2.1.5.3. Diğer Diyabet Tiplerinde Tedavi 46
2.1.6. Diyabetin Komplikasyonları ve HbA1c'nin Önemi 47
2.1.6.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar 48
2.1.6.2. Makrovasküler Komplikasyonlar 52
2.1.6.3. Glisemik Kontrol ile Komplikasyon Önlenmesinde HbA1c Rolü 57
2.1.6.4. Glisemik Hedefler ve HbA1c 57
2.1.6.5. HbA1c Testinin Yorumlanması 59
2.1.6.6. HbA1c Testinin Sınırlılıkları 60
2.2. VANİN-1 MOLEKÜLÜ 61
2.2.1. Yapısal Özellikleri ve Biyolojik İşlevleri 61
2.2.2. Genetik Düzenlenmesi 61
2.2.3. Dokulardaki Ekspresyonu ve Dağılımı 62
2.2.4. Fizyolojik İşlevleri 62
2.2.5. Metabolik Süreçlerdeki Rolleri ve Hastalık İlişkisi 63
2.2.6. Potansiyel Biyobelirteç ve Terapötik Hedef Olarak Önemi 64
2.3. DİYABET VE VANİN-1 İLİŞKİSİ 65
2.3.1. Tip 1 ve Tip 2 Diabetes Mellitus ve Vanin-1 65
2.3.2. Vanin-1 Sinyal Yolları ve Mekanizmaları 66
2.3.3. Diyabetik Komplikasyonlar ve Vanin-1 67
2.3.4. Vanin-1'in Biyobelirteç Olarak Kullanımı 68
3. GEREÇ VE YÖNTEM 69
3.1. ETİK KURUL 69
3.2. ARAŞTIRMA ÖRNEKLEMİ 69
3.3. SERUM ÖRNEKLERİNİN TOPLANMASI VE VANİN-1 ANALİZİ 71
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 71
4. BULGULAR 72
5. TARTIŞMA VE SONUÇ 82
6. KAYNAKLAR 92

KISALTMALAR

ABI : Ayak bileği-Kol İndeksi

ACOG : Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları Koleji

ACE : Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim

ADA : Amerikan Diyabet Derneği

ADAG : A1c Türevi Ortalama Glukoz

AGE : İleri Glikasyon Son Ürünleri

ALT : Alanin Aminotransferaz

Anti-VEGF : Anti-Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

APG : Açlık plazma glukozu

ARB : Anjiyotensin Reseptör Blokörü

AST : Aspartat Aminotransferaz

ATP : Adenozin Trifosfat

BAG : Bozulmuş Açlık Glukozu

BGT : Bozulmuş Glukoz Toleransı

BPH : Benign Prostat Hiperplazisi

CGM : Sürekli Glukoz Monitörizasyonu

DCCT : Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması

DKA : Diyabetik Ketoasidoz

DM : Diabetes Mellitus

DPP-4 : Dipeptidil Peptidaz-4

ER : Endoplazmik Retikulum

ESC : Avrupa Kardiyoloji Derneği

FDA : Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

G6PD : Glikoz 6-fosfat Dehidrogenaz

GAD : Glutamik Asit Dekarboksilaz

GDM : Gestasyonel Diabetes Mellitus

GFR : Glomerüler Filtrasyon Hızı

GIP : Glukoz bağımlı insülinotropik polipeptit

GLP-1 : Glukagon Benzeri Peptit-1

GPI : Glikozilfosfatidilinositol

HbA1c : Glikozile Hemoglobin A1c

HDL : Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

HGB : Hemoglobin

HL : Hiperlipidemi

HLA : İnsan Lökosit Antijeni

HNF : Hepatosit Nükleer Transkripsiyon Faktörü

HOMA-IR : İnsülin Direnci

hPL : İnsan Plasental Laktojen

hs-CRP : Yüksek Duyarlıklı C-reaktif Protein

HT : Hipertansiyon

IADPSG : Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Derneği

IDF : Uluslararası Diyabet Federasyonu

KAH : Koroner Arter Hastalığı

LADA : Latent Otoimmün Diyabet

LDL : Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

MARD : Hafif Yaşla İlişkili Diyabet

MOD : Hafif Obeziteye Bağlı Diyabet)

MODY : Genç Erişkinlikte Başlayan Diyabet

MPV : Ortalama Trombosit Hacmi

NGSP : Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı

NİCE : Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmeliyeti Enstitüsü

NLR : Nötrofil/Lenfosit Oranı

OGTT : Oral Glukoz Tolerans Testi

PAH : Periferik Arter Hastalığı

PCOS : Polikistik Over Sendromu

PLT : Platelet

PPARα : Peroksizom Proliferatör-Aktive Reseptör Alfa

SAID : Şiddetli Otoimmün Diyabet

SGLT-2 : Sodyum-Glukoz Bağlantılı Taşıyıcı 2

SIDD : Şiddetli İnsülin Eksikliği Olan Diyabet

SIRD : Şiddetli İnsülin Direnci Olan Diyabet

TEMD : Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

TZD : Tiazolidinedion

UKPDS : İngiltere Prospektif Diyabet Çalışması

USPSTF : Amerika Birleşik Devletleri Önleyici Hizmetler Görev

Gücü

VKİ **:** Vücut Kitle İndeksi

VNN1 **:** Vanin-1

WHO **:** Dünya Sağlık Örgütü

1,5-AG **:** 1,5-Anhidroglukitol

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Tip 2 Diabetes Mellitus Risk Faktörleri (4)..... 6

Tablo 2. Pankreas Beta Hücre Fonksiyonunu Bozan Durumlar (17). 10

Tablo 3. Diyabetin Etyolojik Sınıflandırması (18). 15

Tablo 4. Diabetes Mellitus'ta İzlenen Bazı Semptom ve Bulgular 22

Tablo 5. Demografik Veriler ve Laboratuvar Verileri..... 73

Tablo 6. Demografik Verilerin Analizi 75

Tablo 7. Biyokimyasal Verilerin Analizi 77

Tablo 8. Kontrol ve İyi Regüle DM gruplarında Serum Vanin-1 Düzeylerinin İncelenmesi 78

Tablo 9. Kontrol ve Kötü Regüle DM gruplarında Serum Vanin-1 Düzeylerinin İncelenmesi 80

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Diyabetin Dünya Genelinde Giderek Artan Prevalansı (14). 5

Şekil 2. Glukoz Homeostazisinin Düzenlenmesi (15). 7

Şekil 3. Tip 1 Diyabetin gelişim Sürecine Ait Zaman Çizelgesi Modeli (16). 9

Şekil 4. Kontrol ve İyi Regüle DM Gruplarının ROC Analizi 79

Şekil 5. Kontrol ve Kötü Regüle DM Gruplarının ROC Analizi..... 81

Şekil 6. Vanin-1, Glukoz ve HbA1c Değerlerinin Grup Bazında Karşılaştırılması... 84

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada Tip 2 Diyabet tanılı hastalarda glisemik regülasyon düzeyine göre serum Vanin-1 düzeylerinin karşılaştırılması ve Vanin-1 molekülünün biyobelirteç olarak potansiyelinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya Ocak-Temmuz 2025 tarihleri arasında, İç Hastalıkları polikliniklerine başvuran, 50 kişi iyi, 50 kişi kötü diyabetik regülasyona sahip 100 Tip 2 Diyabet tanılı birey ile kontrol grubu olarak yaş-cinsiyet uyumlu 50 sağlıklı birey dahil edildi. Serum Vanin-1 düzeyleri enzim bağlantılı immun yöntem (ELİSA) ile çalışıldı. Çalışmaya dahil olan tüm katılımcıların demografik verileri ve laboratuvar parametreleri kaydedildi. ROC analizi ile Vanin-1 molekülünün ayırt edici gücü değerlendirildi. İstatistiksel analizlerde $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Serum Vanin-1 düzeyleri iyi regüle ve kötü regüle Diyabet gruplarında, kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.011$). HbA1c ve glukoz düzeyleri tüm gruplar arasında anlamlı olarak farklıydı ($p<0,001$). Yapılan ROC analizinde Vanin-1 molekülünün kontrol grubu ile iyi regüle DM ayrımında optimal cut off değeri 13.9 ng/mL olup, AUC: 0.630 (%95 GA: 0.520-0.740), sensitivite (%50.0) ve spesifitesi (%76.0), $p=0.025$ olarak bulundu. Kontrol grubu ile kötü regüle DM ayrımında optimal cut off değeri 6.15 ng/mL olup, AUC:0.640 (%95 GA: 0.531-0.749), sensitivite (%78.0) ve spesifitesi (%50.0), $p=0.016$ olarak bulundu.

Sonuç: Çalışmamızda Diyabet tanılı hasta grubunda serum Vanin-1 düzeyinin artmış olduğu saptandı. Diyabette görülen oksidatif stres ve düşük dereceli sistemik inflamasyona bağlı yükselebileceği düşünülen Vanin-1 molekülünün Diyabet tanısını öngörebileceği ve glisemik bozukluk ile ilişkili bir biyobelirteç olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Tip 2 Diyabet, Vanin-1, Glisemik Regülasyon

ABSTRACT

Aim: This study aimed to compare serum Vanin-1 levels according to glycemic regulation status in patients diagnosed with Type 2 Diabetes and to evaluate the potential of the Vanin-1 molecule as a biomarker.

Materials and Methods: A total of 100 patients with Type 2 Diabetes who applied to the Internal Medicine outpatient clinics between January and July 2025 were included in the study—50 with good and 50 with poor glycemic regulation. Additionally, a control group of 50 age- and sex-matched healthy individuals was formed. Serum Vanin-1 levels were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Demographic data and laboratory parameters of all participants were recorded. The discriminative power of the Vanin-1 molecule was evaluated using ROC analysis. A p-value <0.05 was considered statistically significant.

Results: Serum Vanin-1 levels were significantly higher in both the well-regulated and poorly-regulated diabetic groups compared to the control group (p=0.011). HbA1c and glucose levels differed significantly among all groups (p<0.001). In ROC analysis, the optimal cut-off value of Vanin-1 for distinguishing between the control group and the well-regulated DM group was 13.9 ng/mL, with an AUC of 0.630 (95% CI: 0.520–0.740), sensitivity of 50.0%, and specificity of 76.0% (p=0.025). For differentiating the control group from the poorly-regulated DM group, the optimal cut-off value was 6.15 ng/mL, with an AUC of 0.640 (95% CI: 0.531–0.749), sensitivity of 78.0%, and specificity of 50.0% (p=0.016).

Conclusion: In our study, serum Vanin-1 levels were found to be elevated in patients with Type 2 Diabetes. Vanin-1, which may increase due to oxidative stress and low-grade systemic inflammation observed in diabetes, may serve as a predictive biomarker for the diagnosis of diabetes and may be associated with glycemic dysregulation.

Keywords: Type 2 Diabetes, Vanin-1, Glycemic Regulation

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM), glukozun enerji kaynağı olarak yetersiz şekilde kullanılması sonucunda uygunsuz glukoneogenez ve glikojenoliz ile aşırı glukoz üretimine bağlı olarak, hiperglisemi tablosuna neden olan kronik metabolik bir hastalıktır (1). Dünyada diyabet tanısı ile yaşayan kişi sayısı 1990 yılında 200 milyon iken, 2022 yılında 830 milyona yükselmiştir (2). Dünya Sağlık Örgütü WHO) verilerine göre, DM 2021 yılında doğrudan 1,6 milyon kişinin ölümüne neden olmuştur (2). 2008-2010 yılları arasında yapılan TURDEP-II çalışmasına göre, diyabet hastalığının Türkiye'deki prevalansını %16,5 olarak raporlanmıştır. Bu oran obezite, sedanter yaşam ve kentleşmedeki artış ile doğrudan ilişkili bulunmuştur (3). Bu veriler halk sağlığı taramalarının ve erken müdahalenin önemli olduğunu ortaya koymaktadır.

Diabetes Mellitus, vücutta birçok organ ve sistemi etkileyerek komplikasyonlara neden olabilmektedir ve bu komplikasyonlar hastalıkla ilişkili mortalite ve morbiditenin büyük bir kısmından sorumludur (4). Son çalışmalarda, diyabet tanılı kişilerde diyabete bağlı komplikasyonların görülme oranında azalma olduğu ancak diyabet tanısı alan kişi sayısında artış görülmesinin bu olumlu gelişmeyi gölgelediği gösterilmiştir (4). Diyabete bağlı görülen komplikasyonlar vasküler ve non-vasküler komplikasyonlar olarak ikiye ayrılır. Bu ayrım Tip 1 ve Tip 2 Diabetes Mellitus için de geçerlidir (4). Vasküler komplikasyonlar; mikrovasküler komplikasyonlar (retinopati, nefropati ve nöropati) ve makrovasküler komplikasyonlar (koroner kalp hastalığı, periferik arter hastalığı ve serebrovasküler hastalık) şeklinde sınıflandırılabilir (4). Vasküler olmayan komplikasyonlar ise cilt değişiklikleri, işitme kaybı ve enfeksiyonlar olarak örneklendirilebilir ayrıca bazı çalışmalarda Tip 2 diyabetin demans ve bilişsel işlev bozukluğu riskinde artışa neden olabileceği öne sürülmektedir (4). Bu veriler çerçevesinde Diabetes Mellitus tanılı bir hastada glisemik kontrolün önemi ortaya konmaktadır. Glisemik durum; glikozile Hemoglobin A1c (HbA1c), parmak ucu kan şekeri ölçüm cihazları ile yapılan kan şekeri izlemi veya sürekli glukoz izlemi yöntemleri ile değerlendirilebilir (5). Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması (DCCT) ve İngiltere Prospektif Diyabet Çalışması (UKPDS) HbA1c düzeyinin çok yüksek seviyelerden orta seviyelere düşürülmesinin en yüksek düzeyde komplikasyonu engelleyeceğini göstermiştir (5).

HbA1c değerinde görülen %1 oranında azalma, mikrovasküler komplikasyonlarda %35'e kadar azalma sağlamaktadır (5). ADA kılavuzuna göre HbA1c düzeyinin %7'nin altında tutulması, komplikasyon riskini azaltır (5). Yine bazı önemli çalışmalar sonucu uzun dönem sağlanan yoğun glisemik kontrol sonucu miyokard enfarktüsü gibi kardiyovasküler olayların azaldığı ortaya çıkmıştır (5). HbA1c, glukozun hemoglobine irreversibl olarak bağlanması sonucu ortaya çıkan glikozile hemoglobin düzeyini yansıtır ve diyabet tanılı hastaların rutin izlemlerinde ve uzun dönem yönetiminde kullanılan ortalama 3 aylık glisemik durum hakkında bilgi veren bir parametredir (4). ADA, glisemik hedeflere ulaşan bireylerde HbA1c ölçümünün yılda en az iki kez yapılmasını, eğer glisemik kontrol hedef düzeyde değilse üç ayda bir ölçüm yapmak gibi daha sıkı bir takip gerektiğini önermektedir (4). Bu bilgiler ışığında HbA1c düzeyinin gerek diyabetik hastaların hem takibi, hem de komplikasyonlarının kontrol altına alınması diyabetik hastaların morbidite ve mortalitesi yönünden kritik öneme sahiptir.

Karaciğer, böbrek, bağırsak gibi pek çok organda sentezlenebilen Vanin-1 molekülü, panteteinaz aktivitesine sahip bir ektoenzim olarak görev yapar. Ana işlevi, pantotein molekülünü sisteamin ve koenzim A'nın öncüsü olan pantotenik aside parçalamaktır. Vanin-1 molekülü lipid metabolizması, oksidatif stres ve inflamasyon ile ilişkilidir (6). İnflamatuar yanıtların regülasyonunda, nötrofilin dokulara infiltrasyonu ve doku hasarında görev alır. Oksidatif stres artışıyla birlikte Vanin-1 molekülü indüklenir (7). Vanin-1'in deney hayvanları ile yapılan bir çalışmada hepatik glukoneogenezi indüklediği gösterilmiştir. Vanin-1'in aşırı ekspresyonu, glukoneogenez ile ilişkili genlerin transkripsiyonunu artırarak glukoz üretimini yükseltmiştir (6). Yeni tanı almış diyabetik bireylerde serum Vanin-1 düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğuyla ilgili bir klinik çalışma yapılmıştır. Ayrıca bu çalışmada Vanin-1 düzeyi ile vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi ve insülin direnci (HOMA-IR) arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır (8).

Ancak glisemik kontrol (örneğin HbA1c) ile serum Vanin-1 düzeyleri arasındaki ilişkiyi doğrudan değerlendiren çalışma sayısı sınırlıdır. Bu tez çalışması, söz konusu ilişkiyi klinik olarak değerlendirmeyi hedef almaktadır. Bu tez çalışmasının amacı, Tip 2 diyabet tanısı almış kişilerde kan şekeri regülasyonu ile serum Vanin-1 düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUS

2.1.1. Tanımı ve Epidemiyolojisi

Diabetes Mellitus, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile ortaya çıkan ve hiperglisemi ile seyreden yaygın bir metabolik bozukluk grubudur. Diabetes Mellitus tanılı hastada hiperglisemi gelişimine katkıda bulunan mekanizmalar arasında insülin sekresyonunun azalması, glukozun hücresel ve doku düzeyinde kullanımının azalması ve glukoz üretiminin artması yer alır (9). Tip 2 Diabetes Mellitus (Tip 2 DM), tüm diyabet vakalarının yaklaşık olarak %90-95'ini oluşturur. Bu form, genellikle mutlak insülin eksikliği olarak değil, periferik insülin direnci ve göreceli insülin eksikliği ile karakterizedir (10).

Tip 2 Diabetes Mellitus, değişen derecelerde olan insülin direnci, artmış hepatik glukogenez ve insülin sekresyonundaki bozukluk ile seyreden heterojen bir endokrin bozukluktur. Bu nedenle insülin etkisi ve/veya sekresyonundaki metabolik ve genetik bozukluklar Tip 2 DM'de hiperglisemik bir hastalık fenotipi ortaya çıkarır (9).

Diabetes Mellitus, antik ve orta çağ dönemlerinde genellikle ölümle sonuçlanan bir hastalık olarak görülmekteydi. Diabetes Mellitus terimi, kökeni Yunancaya dayanan sifon anlamına gelen "diabetes" ve Latince kökenli olan bal gibi/tatlı anlamına gelen "mellitus" kelimelerinden türetilmiştir. Bu terimlerin birlikte kullanılmasının nedeni diyabette idrarda ve kanda artmış miktarda şekerin bulunmasıdır (11).

Diabetes Mellitus ile tarih boyunca farklı medeniyetler tarafından mücadele edilmeye çalışılmıştır. Örneğin; antik Yunan hekimleri diyabetin neden olduğu fazla miktarda idrar yapımını hafifletmek için tercihen at sırtında yapılan egzersizler önermiştir. Antik Hintliler bir kişinin idrarına karıncaların toplanıp toplanmadığına bakarak diyabeti test etmeye çalışmışlardır (11).

1889 yılında, pankreasın diyabetteki rolü keşfedilmiş, 1910 yılında ise diyabetin insülin eksikliğinden kaynaklandığı ortaya konulmuş ve kan şekerini düzenleyen kimyasal insülin olarak adlandırılmıştır. 1919 yılında sıkı diyet rejimi ve

açlık tedavisi diyabet yönetiminde bir yol olarak önerilmiştir. 1922 yılında ise sığır pankreasından insülin saflaştırılarak diyabet için etkili bir tedavinin kullanılabilir hale gelmesine yol açılmıştır. 1982 Yılında ise ilk biyosentetik insan insülini üretilmiştir (11).

Diyabetes Mellitus'a ait veriler arttıkça diyabete yaklaşım biçiminde köklü değişimler olmuştur. 1936 yılında, Diabetes Mellitus Tip 1 ve Tip 2 diyabet isminde farklı varyantlar olarak ilk defa birbirinden ayrılmıştır. Bu ayrım, diyabetin patofizyolojik olarak anlaşılmasında ve tedavi yaklaşımlarının şekillendirilmesinde önemli bir dönüm noktası olmuştur (11). Her iki diyabet tipinde kullanılan insülin tedavisinin yanında, oral antidiyabetik ilaçlar Tip 2 DM tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır.

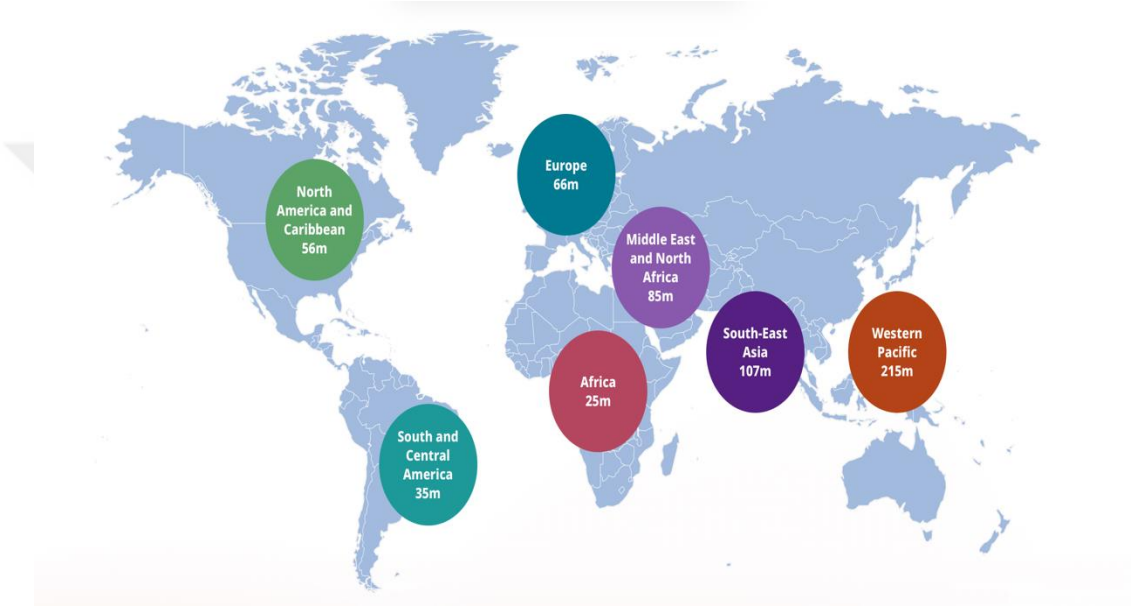
Son 20 yıl içerisinde Diabetes Mellitus'un küresel prevalansı ciddi bir artış göstermiştir. 1985 yılında 30 milyon civarında olduğu tahmin edilen hasta sayısı, 2017 yılında 415 milyon kişiye ulaşmıştır (12). Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF)'nin çalışma ve tahminlerine göre 2040 yılında bu sayı 642 milyon kişiye ulaşacağı şeklinde bildirilmiştir (13). Bu prevalans artışı Tip 1 ve Tip 2 diyabet için de öngörülmektedir ancak en belirgin olarak Tip 2 DM'de öngörülmektedir. Bu durum obezitede gözlenen artış, nüfusun yaşlanması ve özellikle sanayileşme görülen ülkelerde izlenen sedanter yaşam ile ilişkilidir (12).

Diyabet prevalansı yaşla birlikte artış göstermektedir ve bu yaşa bağlı artış dünya genelinde benzer şekilde gözlenmektedir. Cinsiyet açısından prevalans benzer olmakla birlikte, diyabete bağlı izlenen mortalite oranları erkek cinsiyette daha yüksek oranda görülmektedir (12).

Tip 1 ve Tip 2 diyabetin insidansı coğrafi olarak da değişiklik göstermektedir. Tip 1 diyabet en yüksek insidansı İskandinav ülkelerinde, en düşük ise Pasifik kuşağında iken, Tip 2 diyabet en yüksek prevalansı Pasifik adaları ve orta doğuda, orta düzeyde ise Hindistan ve Amerika Birleşik Devletleri'nde görülmektedir (12).

Diyabet küresel olarak önemli bir mortalite nedeni olup, son yıllarda Amerika Birleşik Devletleri'nde yedinci en sık ölüm nedeni olarak belirtilmektedir. IDF verilerine göre 20-79 yaş arası erişkinlerde yılda yaklaşık 5 milyon ölüme neden

olmakta ve bu da küresel tüm nedenlere bağlı ölümlerin %14,5'ine karşılık gelmektedir (12). 2024 yılında 3,4 milyon kişinin ölümüne neden olmasıyla diyabet, her 6 saniyede bir hastanın hayatını kaybetmesinin nedeni olarak da açıklanabilir (14). Ekonomik açıdan, 2015 yılında dünya genelinde sağlık harcamalarının %12'si yaklaşık olarak 673 milyar USD) diyabet için harcanmıştır (12). Diyabetin sağlık harcamalarında 1 trilyon doları aşan bir maliyeti mevcuttur (14).



Şekil 1. Diyabetin Dünya Genelinde Giderek Artan Prevalansı (14).

Son yıllarda ülkemizde artan diyabet hasta sayısına yönelik endişeler giderek artış göstermiştir. Tanı almış veya almamış diyabetik vakalar ile prediyabet prevalansını ve bunların 12 yıllık gidişat eğilimleri ile erişkin Türk toplumunda risk faktörlerini belirlemek amacıyla yapılmış olan TURDEP-II çalışmasına göre, diyabetin Türkiye'deki prevalansı %16,5 olup, bunların %7,5'i yeni tanı alan vakalardır. Bu oran Türkiye'de yaklaşık 6,5 milyon erişkinin diyabetli olduğunu göstermektedir. Prevalans, kadınlarda erkeklere göre daha yüksektir. TURDEP-I çalışması ile kıyaslandığında son 12 yılda diyabet prevalansı %90, bozulmuş glukoz toleransı (BGT) %106, obezite %40, santral obezite %35 oranında artış göstermiştir (3).

Yine TURDEP-II çalışmasına göre, kadınlarda; yaş, bel çevresi, VKİ, hipertansiyon, düşük eğitim düzeyi ve yaşanılan yer, erkeklerde ise; yaş, VKİ ve hipertansiyon diyabet prevalansı ile ilişkilidir. Ayrıca kadınlarda sigara kullanımı, erkeklerde ise bekar olmak diyabet riskini azaltıcı faktörler olarak ifade edilmiştir (3).

Tablo 1. Tip 2 Diabetes Mellitus Risk Faktörleri (4).

Tip 2 Diabetes Mellitus Risk faktörleri
• Ailede diyabet öyküsü • Obezite veya fazla kilo (VKİ ≥25 kg/m², Asyalı Amerikalılarda ≥23 kg/m²) • Fiziksel olarak hareketsizlik • Irk ve etnik durum (örneğin Afrikalı Amerikalılar, Latin, Pasifik adaları) • Daha önce Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG), BGT veya %5,7-%6,4 arası HbA1c ile tanımlanmış olmak • Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) öyküsü • Hipertansiyon (kan basıncı ≥140/90 mmHg) • Düşük HDL kolesterol (<35 mg/dL) ve/veya yüksek trigliserit düzeyi(>250 mg/dL) • Polikistik over sendromu veya Akantozis Nigrikans • Kardiyovasküler hastalık öyküsü

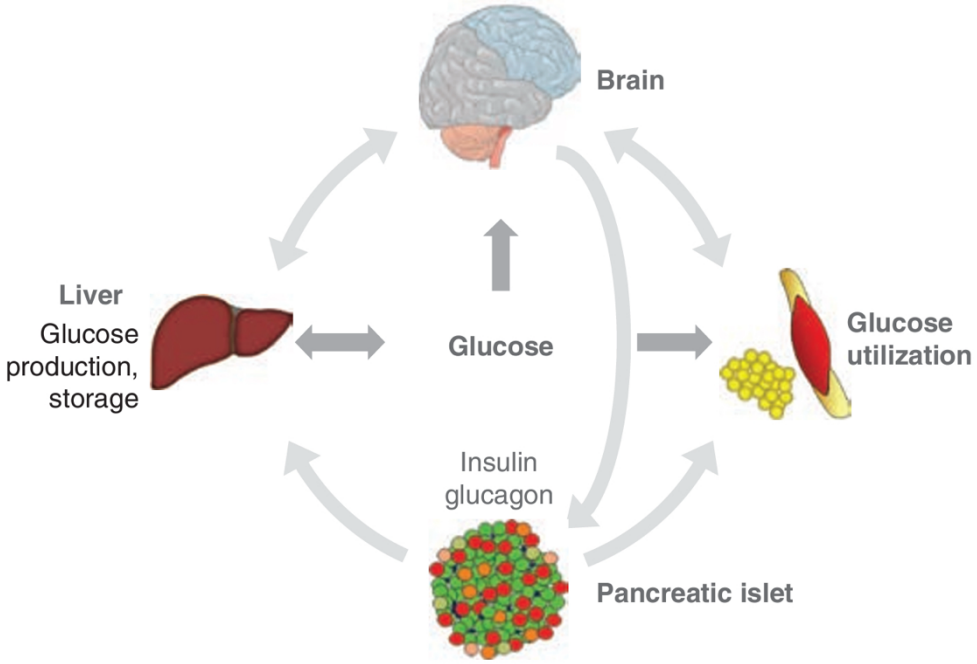
Bu sonuçlar diyabetin Türkiye'de hızla artan ciddi bir halk sağlığı sorunu olduğunu göstermektedir. Çalışmalarda elde edilen veriler kaygı verici olup, diyabetin önlenmesi, komplikasyonlarının azaltılması ve etkin bir şekilde yönetilmesi için acil ulusal stratejilere ihtiyaç olduğunu vurgulamaktadır.

2.1.2. Patogenez

2.1.2.1. Diyabetin Temel Patogenezi

Vücuttaki glukoz homeostazı; besinlerle dışarıdan alınan enerji, periferik dokuların glukoz kullanımı ve karaciğerden glukoz üretimi arasındaki dengedir. Bu dengeyi üstlenen en önemli araç pankreas adacıklarındaki beta hücreleri tarafından üretilen, başlangıçta 86 aminoasitten oluşan tek zincirli bir öncül polipeptit olan pre-pro-insülin şeklinde sentezlenen insülindir. Ayrıca sinirsel uyarılar, metabolik sinyaller

ve glukagon gibi bazı diğer hormonlar da glukoz homeostazında görev almaktadır (15).



Şekil 2. Glukoz Homeostazisinin Düzenlenmesi (15).

Diyabetin patogenezinde temel olarak vücudun glukoz homeostazisi, insülin biyosentezi, insülin sekresyonu ve salgılanmış insülin etkisinde gelişen bozukluk yatmaktadır.

2.1.2.1.1. Tip 1 Diabetes Mellitus Temel Patogenezi

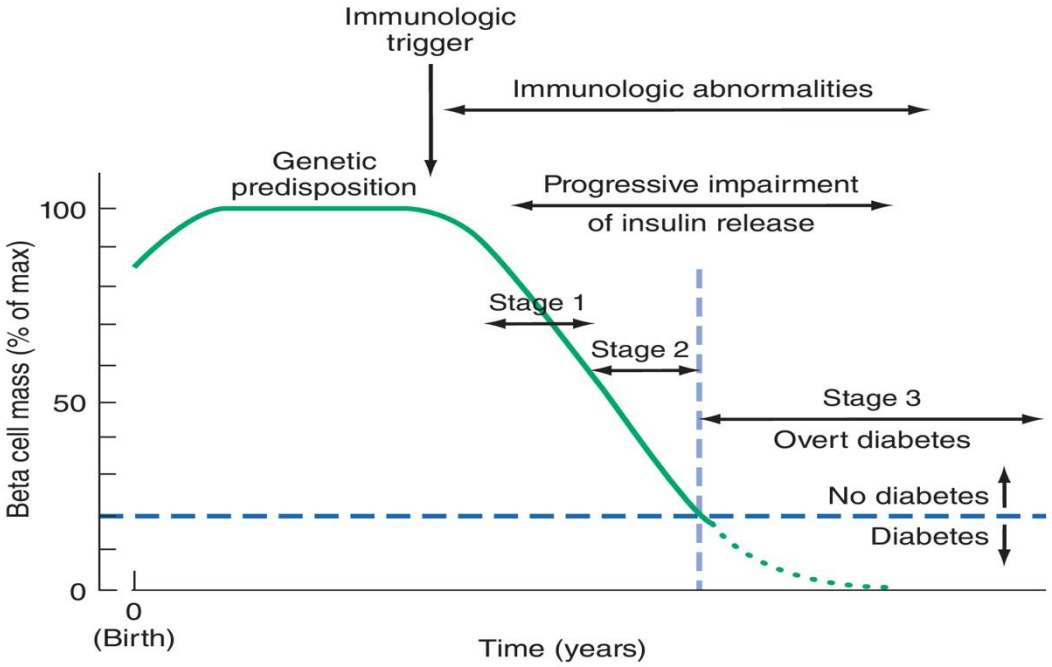
Tip 1 Diyabette pankreatik beta hücrelerinin immün aracılı yıkımı söz konusudur. Çoğunda antikorlar aracılı otoimmün yanıt söz konusu iken, bazı bireylerde otoimmüniteye işaret eden belirteçler ve genetik yatkınlık bulunmayabilir. Tip 1 diyabetin gelişiminde rol oynayan birçok gen bulunmaktadır. Bilinen en önemli genetik yatkınlık 6. kromozomda bulunan İnsan Lökosit Antijeni (HLA) bölgesindedir. Özellikle HLA DR3 ve/veya DR4 ve DQA1, DQB1 haplotipleri hastalıkla güçlü ilişkili bulunmuştur (16).

Adacık hücre otoantikorları; anti-glutamik asit dekarboksilaz (anti-GAD), insülin, IA-2, ZnT-8 gibi moleküllere karşı oluşur ve hastalığın tanısı ile tipinin

belirlenmesinde kullanılır. Bu immünolojik belirteçler yeni tanı almış Tip 1 diyabetli kişilerin >%85'inde pozitiftir (16).

Genetik yatkınlığı olan bireylerde otoimmün süreci tetkikleyen çevresel faktörler öne sürülmüştür ancak hiçbir etken kesin olarak kanıtlanmış değildir. Bu faktörler arasında; virüsler (özellikle Coxsackie, Rubella ve Enterovirüsler), inek sütü proteinleri, Nitrozamin bileşikleri, D vitamini eksikliği ve çevresel toksinler sayılabilir. Son yıllarda bağırsak mikrobiyotası da hastalıkta rol oynayan faktörlerden biri olarak araştırılmaktadır (16).

Bahsedilen otoimmün saldırıdan, pankreastaki beta hücreleri dışındaki pankreas adacık hücreleri (alfa, delta, PP hücreleri) etkilenmez. Ancak bu hücrelerdeki hormon sekresyonunun bozulması hiperglukagonemi gibi bazı metabolik dengesizliklere yol açar. Pankreasta insülit denilen lenfosit infiltrasyonu gözlenir ve beta hücrelerinin kaybının ardından adacık yapılarında atrofi oluşur ve inflamasyon azalır. İmmün sistemde adacık hücre otoantikorları (ICA), adacık proteinlerine yanıt olarak çoğalan T hücreleri, aktive lenfositler ve TNF-α, IFN-γ ve IL-1 gibi sitokinlerin salınımı görülür. Beta hücreleri özellikle bu sitokinlerin toksik etkilerine karşı hassastır (16).



Şekil 3. Tip 1 Diyabetin gelişim Sürecine Ait Zaman Çizelgesi Modeli (16).

Tip 1 diyabete genetik yatkınlığı olan bireylerde otoimmün süreci başlatan bir çevresel tetikleyiciye maruziyet sonrası pankreatik adacık otoantikorlarının gelişimi ve beta hücre kütlesinde ve fonksiyonlarında azalma ortaya çıkar.

Evre 1: İki veya daha fazla adacık hücre otoantikoru pozitifliği vardır, birey normoglisemiktir.

Evre 2: Otoimmün süreç devam etmektedir ve disglisemi görülür

Evre 3: Diyabet tanı kriterlerini karşılayacak ölçüde hiperglisemik dönemdir.

2.1.2.1.2. Tip 2 Diabetes Mellitus Temel Patogenezi

Tip 2 diyabetin patofizyolojisini özellikle karaciğer ve kaslarda insülin direnci ile seyreden beta hücre yetmezliği oluşturur. Kas, karaciğer ve beta hücresinin yanında yağ dokuda hızlanmış lipoliz, gastrointestinal sistemde inkretin eksikliği/direnci, alfa hücrelerinde hiperglukagonemi, böbrekte artmış glukoz geri emilimi ve santral sinir

sisteminde insülin direnci glukoz homeostazisindeki bozukluktan sorumludur (17). Birincil bozukluk konusundaki tartışmalar halen devam etmekte olsa da birçok çalışma insülin direncinin, insülin salınımındaki bozukluktan önce geliştiğini, ancak diyabetin insülin sekresyonu yetersiz hale geldiğinde geliştiğini göstermektedir (18).

Tablo 2. Pankreas Beta Hücre Fonksiyonunu Bozan Durumlar (17).

Beta hücre fonksiyonunu bozan durumlar
Glukotoksisite
İnsülin / İAPP (Adacık Amiloid Polipeptid) oranı
Oksidatif Stres
Endoplazmik Retikulum (ER) Stresi
İnflamasyon

2.1.2.1.2.1. Genetik Mekanizmalar

Tip 2 diyabetin gelişiminde önemli bir rolü olan genetik etkenlere yatkınlığı yüksek kişilerde beta hücre rezervlerinin daha düşük ve insülin etki sinyal yolaklarında zayıflık olabileceği ile ilgili çalışmalar mevcuttur.

Gen düzeyinde oldukça fazla sayıda çalışma olup, özellikle TCF7L2, PPARG, FTO, KCNQ1 ve HHEX genlerinin insülin etkinliği ve salınımında etkilere sahip olduğu bulunmuştur (19, 20).

2.1.2.1.2.2. Glukotoksisite

Diyabete bağlı oluşan kronik hiperglisemi yani kan glukozunun uzun süreli yüksekliği durumu pankreas beta hücrelerinde apoptozis mekanizmalarını aktive ederek hücre hasarı ve kaybına neden olur. İşte bu hiperglisemi durumunun dokular üzerine toksik etki göstermesi glukotoksisite olarak adlandırılır.

Kronik hiperglisemi aynı zamanda periferik dokularda insülin reseptörler düzeyinde insülin sinyal yolaklarını da etkileyerek insülin direnci gelişimine katkı sağlar (21, 22).

Glukotoksisitenin erken dönemlerinde kişide kan şekeri kontrolü sağlanırsa bu etkiler geri döndürülebileceği veya seyrinin yavaşlayabileceği gösterilmiştir ancak hiperglisemi durumu uzun sürerse beta hücre hasarı irreversibl bir hale gelerek diyabetin prognozuna kötü anlamda katkı sağlar (21, 22).

2.1.2.1.2.3. İnsülin/Amilin Oranı

Amilin polipeptidi beta hücrelerinden salınan bir hormondur. Vücutta iştah düzenlenmesi ve glukagon baskılanması gibi görevleri vardır. Tip 2 diyabete bağlı olarak insülin direnci gelişen bireylerde pankreas adacıkların fibriller şeklinde amilin miktarının da arttığı tespit edilmiştir. Tip 1 Diabetes Mellitus'ta beta hücrelerinin tahrip olması nedeniyle bu birikim izlenmemektedir. Sonuç olarak biriken amilin fibrilleri beta hücre hasarında rol oynamaktadır (23).

2.1.2.1.2.4. Oksidatif Stres

Pankreas beta hücrelerinin antioksidan enzim aktiviteleri düşüktür. Bu nedenle serbest oksijen radikallerinin neden olduğu oksidatif strese oldukça duyarlı bir yapı gösterir. Beta hücrelerinin sinyal yollarında bozukluk, DNA hasarı, apoptotik mekanizmaların aktive olması ve sonuçta insülin salgılanmasında azalma görülür (22, 24).

Oksidatif stres aracılığıyla PDX-1 ve MafA gibi beta hücrelerini koruyucu özellik gösteren transkripsiyon faktörlerinin de etkinliği azalır (22, 24).

Kronik inflamasyon, glukokortikoidler, TNF-α ve lipotoksisite gibi etkenler ise serbest oksijen radikallerini artırmak yoluyla oksidatif streste artışa dolayısıyla beta hücre hasarına katkı sağlamaktadır (22, 24).

2.1.2.1.2.5. Endoplazmik Retikulum (ER) Stresi

Yoğun insülin hormonu sentezlemekle görevli beta hücrelerinde gelişmiş bir ER yapısı bulunmaktadır. İnsülin direnci durumunda pankreas beta hücrelerinde insülin üretiminde artış seyredilmesi bu ER yapılarında yoğun bir iş yüküne neden olur ve bu durum yanlış katlanmış proteinlerin artışıyla sonuçlanır. Başlangıçta şaperonlar aracılığıyla ve protein sentezini azaltmak yoluyla ER stresine karşı adaptasyon

sağlanmaya çalışılır. Eğer ER stresin üstesinden gelinemezse hücre apoptoza yönelir. Fonksiyonel hücre azalması sonucu insülin direnci ve hiperglisemi ortaya çıkar. Sonuçta, ER stres, beta hücre hasarında ve IRE1α-JNK yolağı üzerinden periferik insülin direncine neden olur (25).

2.1.2.1.2.6. İnflamasyon ve İmmün Mekanizmalar

Tip 2 Diabetes Mellitus'lu hastalarda sık eşlik ettiği bilinen obeziteye bağlı yağ dokunun büyümesi ile salınan TNF-α, IL-6, IL-1β gibi sitokinler kas doku ve karaciğerde insülin sinyallerini bozmaktadır. Sonuçta insülin direncine katkı sağlamaktadır (26, 27).

2.1.2.1.2.7. Bağırsak Mikrobiyotası

Bağırsak florasında bulunan yararlı mikroorganizmalardan bazıları ürettikleri kısa zincirli yağ asitleri ile insülin duyarlılığını artırmaktadır. Obezite ve Tip 2 DM'a bağlı olarak bağırsak florasında bulunan bu yararlı mikroorganizmaların sayısında azalma olduğu yapılan bazı çalışmalar sonrası tespit edilmiştir. Artan zararlı türdeki mikroorganizmalara bağlı oluşan endotoksinler de inflamasyon ve insülin direnci ile ilişkilidir (28).

2.1.2.1.2.8. Pankreas Adacık Disfonksiyonu

Post-mortem olarak yapılmış bazı çalışmalarda Tip 2 DM tanılı bireylerde beta hücre kütlesinin %30-60 oranında azaldığı saptanmıştır. Beta hücre sayısının azalmasının yanında pankreas Langerhans adacıklarında bulunan alfa, beta ve delta vb. hücrelerden; beta hücrelerinde fonksiyon kaybı ve alfa hücrelerinde de bozukluk meydana gelmektedir. Kronik hiperglisemi sonrası beta hücre fonksiyon kaybının yanında insülin hormonunun ekzositozunda da bozukluk izlenir. Glukoz yükü ve aşırı lipid birikimi apoptozis mekanizmasını tetikler. Sonuçta beta hücre sayıları azalmaya başlar (22, 29).

2.1.2.1.2.9. Merkezi Sinir Sistemi

Gelişen insülin direnci sonucu, insülinin kan bariyerini geçişi ve hipotalamustaki glukoz dengesini düzenleyici etkileri sekteye uğrar. Buna bağlı yemek yemeyi baskılama sinyalleri zayıflar, kilo alımı ve aşırı yemek yeme uyarılır. Karaciğer üzerinden glukoneogenez sinyalleri artış gösterir ve hiperglisemi derinleşir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda insülin direncine ve uzun süre devam eden hiperglisemik duruma bağlı olarak beyinde kognitif fonksiyonlarda kayıp ve atrofi geliştiği gösterilmiştir. Tip 2 DM tanılı bireylerde Alzheimer hastalığında risk artışı görülmüştür (30).

2.1.2.1.2.10. Mitokondriyal Disfonksiyon

Beta hücrelerinden insülin salınımı Adenozin Trifosfat (ATP) etkisiyle potasyum kanallarının kapatılması yoluyla gerçekleşir. ATP, glukozun metabolize edilmesi yoluyla mitokondride üretilir. İnsülin beta hücrelerinden salındıktan sonra karaciğer ve iskelet kası gibi periferik dokularda etki eder (22,24).

Diyabetik hastalarda kronik hiperglisemi ve artmış yağ asitleri sonucu beta hücrelerinin mitokondrilerinde bozukluk tespit edilmiştir. Benzer şekilde periferik dokulardaki mitokondriyal disfonksiyon da insülin direnci gelişimine katkı sağlamaktadır (22, 24).

Mitokondriyal disfonksiyonun beta hücrelerinin fonksiyon bozukluğu ve periferik dokulardaki insülin direncinin nedeni olması gibi, diyabetin bir sonucu olarak da gelişebildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Sonuçta mitokondriyal bozuklukları olan bireylerde, hücre içine alınan glukoz miktarında azalma ve glukoneogenezde artış olur (22, 24).

2.1.2.2. İkincil Mekanizmalar: İnkretin Sistemi ve Glukagon

Glukagon-like peptid-1 (GLP-1) ve Glukoz bağımlı insülinotropik polipeptit (GIP) gibi inkretin hormonlar beta hücrelerinden insülin sekrete edilmesini pozitif olarak uyarırlar. GLP-1 aynı zamanda glukagon salınımını da azaltıcı etkinlik gösterir.

İştahı azaltır ve gıdaların midede depolanma süresini uzatıcı etki eder. Vücuda besin maddesi alındıktan sonra artan glukoz ile ilişkili olarak etki göstermektedir. Tip 2 DM'de GIP etkinliğinde bozulma ve azalmış GLP-1 seviyeleri izlenmektedir (5).

Pankreasın Langerhans adacıklarında bulunan alfa hücrelerinden salınan 29 aminoasitli bir peptid hormonu olan glukagon başlıca karaciğeri hedef alarak etki eder. Karaciğerde depolanmış glikojenin yıkımı (glikojenoliz) ve glukoz sentezi yoluyla serum glukoz seviyelerini artırmaya yönelik çalışmaktadır. Tip 2 Diabetes Mellitus hastalarında artmış glukagon seviyeleri görülür. Karaciğerden glukoz üretiminin artması sonucu açlık hiperglisemisi ortaya çıkar (5).

2.1.3. Sınıflandırma

ADA ve WHO tarafından yapılmış olan Diabetes Mellitus sınıflandırması dört ana başlık içerir: Tip 1 DM, Tip 2 DM, Gestasyonel diyabet ve başka patolojilerle ilişkili diğer spesifik diyabet alt tipleri (örneğin; enfeksiyon, bazı hastalıklar, genetik ilişkili) (1, 31).

Temel klinik sınıflandırma yaygın olarak kullanıldığı gibi, Diabetes Mellitus için başka sınıflandırmalar da yapılmıştır. Örneğin, genetik ve moleküler olarak Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY), Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) gibi alt tipler tanımlanmıştır.

Ayrıca, Tip 2 Diabetes Mellitus'un homojen olmayan karmaşık patofizyolojisini ve biyokimyasal özelliklerini değerlendirmek ve alternatif bir sınıflandırma sunmak amacıyla, hastaların VKİ, yaş, HbA1c, antikor ve HOMA-IR düzeyleri değerlendirilerek 2018 yılında bir çalışma yayınlanmıştır. Buna göre beş yeni alt tip belirlenmiştir: Severe Autoimmune Diabetes (SAID), Severe Insulin-Deficient Diabetes (SIDD), Severe Insulin-Resistant Diabetes (SIRD), Mild Obesity-related Diabetes (MOD) ve Mild Age-related Diabetes (MARD). Bu yeni sınıflandırmanın amacı bireyselleştirilmiş tedavi modalitelerini ve komplikasyonların yönetimi açısından daha fazla oranda klinik fayda sağlamaktır (32).

Tablo 3. Diyabetin Etyolojik Sınıflandırması (18).

Diabetes Mellitus Etyolojik Sınıflandırması
I. Tip 1 Diabetes Mellitus
II. Tip 2 Diabetes Mellitus
III. Gestasyonel Diabetes Mellitus
IV. Spesifik Diyabet Tipleri
A. Beta hücreleri ile ilişkili genetik mutasyonlar
1. HNF 4α – MODY 1
2. Glukokinaz – MODY 2
3. HNF 1α – MODY 3
4. İnsülin promotor faktörü-1, HNF – 1β, NeuroD1 – diğer MODY formları
5. ATP duyarlı potasyum kanalının alt birimleri – Kalıcı Neonatal Diyabet
6. Mitokondriyal DNA
7. KLF11, PAX4, BLK, GATA6, SLC2A2 (GLUT2), RFX6, GLIS3 gibi diğer pankreatik adacık proteinleri
B. Geçici Neonatal Diyabet
C. Ekzokrin Pankreas Hastalıkları (Pankreatit, Neoplazi, Kistik Fibrozis, Hemokromatozis)
D. İnsülin Etkisine Ait Genetik Defektler
E. Endokrinopatiler (Akromegali, Cushing Sendromu, Glukagonoma, Feokromasitoma, Hipertiroidi, Somatostatinoma)
F. İlaç ve Kimyasalların Neden Olduğu Diyabet (Glukokortikoidler, Diazoksid, β-adrenerjik agonistler, kalsinörin ve mTOR inhibitörleri)
G. Enfeksiyonlar (Konjenital Rubella, Sitomegalovirüs, Coxsackievirüs)
H.
İ. Nadir İmmün aracılı Diyabet formları (Stiff-person sendromu, anti-insülin reseptör antikorları)
J. Diyabetle ilişkili olabilecek bazı genetik sendromlar (Wolfram sendromu, Down sendromu, Klinefelter sendromu, Turner sendromu, Friedreich ataksisi, Huntington Koreası, Laurence-Moon-Biedl sendromu, Myotonik distrofi, Porfiri, Prader-Willi sendromu)

2.1.3.1. Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 ve Tip 2 DM; hastalıkların klinik seyri, prognozu, patofizyolojisi, tedavisi, komplikasyonları açısından farklılık gösterebilen ve homojen olmayan hastalık gruplarıdır. Bu nedenle hasta tanı anında net olarak Tip 1 veya Tip 2 diyabet olarak sınıflandırılamayabilir. Geleneksel yaklaşımlarda olduğu gibi Tip 2 diyabetin erişkinlerde Tip 1 diyabetin ise çocuklarda görüldüğü düşüncesi günümüzde gerçekliğini yitirmiştir (1).

Tip 1 DM tanısına yönlendirici bazı semptom ve bulgulardan faydalanılabilir (1):

- Başvuruda yüksek plazma glukozu (>360 mg/dL)
- İstem dışı kilo kaybı
- VKİ <25 kg/m²
- Diyabetik Ketoasidoz varlığı
- Ketozis (asidoz varlığı olmaksızın)
- Ailede otoimmün hastalık öyküsü
- Ozmotik semptomlar

2.1.3.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 diyabet erişkin yaşta ortaya çıkan, insülin sekresyon bozukluğu ve insülin direnci ile seyreden, toplumda en sık görülen diyabet tipidir. Heterojen patofizyolojik mekanizmalar nedeniyle farklı klinik tablolar oluşturmaktadır. Ahlqvist ve arkadaşları tarafından yapılmış olan Tip 2 DM yeni alt grup sınıflandırması; klinik yaklaşım ve kişiselleştirilmiş tedavi modalitelerine katkı sağlamak amacıyla tasarlanmıştır (32):

1.SAID (Şiddetli Otoimmün Diyabet)

- Erken yaşta başlar, bireyler zayıftır, insülin ihtiyacı hızlı gelişir.
- Otoantikor pozitifliği ve insülin üretiminde düşüklük izlenir.
- Tip 1 diyabete oldukça benzemektedir.

2.SIDD (Şiddetli İnsülin Eksikliği Olan Diyabet)

- Otoantikor negatiftir, insülin sekresyonu düşüktür.

- Kötü glisemik kontrol söz konusudur ve retinopati gibi mikrovasküler komplikasyonlara eğilimlidir.

3.SIRD (Şiddetli İnsülin Direnci Olan Diyabet)

- Nefropati riski açısından en ön planda olan gruptur.
- Yüksek düzeyde insülin direnci vardır, genellikle obez bireylerdir.

4.MOD (Hafif Obeziteye Bağlı Diyabet)

- Obezite ile ilişkilidir ancak insülin direnci SIRD kadar belirgin değildir.
- Komplikasyon gelişme riski düşüktür

5.MARD (Hafif Yaşla İlişkili Diyabet)

- Genellikle ileri yaşta ortaya çıkar
- İyi glisemik kontrol vardır, komplikasyon riski en düşük bu gruptadır.

2.1.3.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus

GDM ilk kez gebelik sırasında ortaya çıkan ve tanısı konan glukoz intoleransı ile karakterize edilen bir diyabet formudur. ADA ve WHO, GDM'yi ayrı bir diyabet kategorisi olarak tanımlamaktadır. Diyabetin klasik sınıflandırmasında GDM ayrı bir ana başlık olarak yer alır. Temel olarak gebeliğe bağlı gelişen metabolik ve hormonal düzendeki değişim sonucu ortaya çıkmaktadır (1, 33).

2024 yılında ADA tarafından yapılan sınıflandırmada diyabet; Tip 1, Tip 2, spesifik nedenlere sekonder gelişen diyabet ve gestasyonel diyabet olarak ikiye ayrılmaktadır. Gestasyonel diyabet belirli bir zamana sınırlı oluşu ile diğer tiplerden ayrılmaktadır (33,34).

Söz konusu glukoz intoleransı gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde (genellikle 24-28. Haftalarda) ortaya çıkan ve gebelikten öncesinde söz konusu olmayan bir tablodur. Aynı zamanda İnsan Plasental Laktojen (hPL), Prolaktin ve Kortizol gibi gebelik sırasında yükselen bazı hormonlara sekonder gelişen insülin rezistansı da söz konusudur. Bazı hastalarda ise tablo; insülin direnci durumundan çıkarak diyabetik bir duruma ulaşır (35).

Gestasyonel Diabetes Mellitus;

- Diyabetik aile öyküsü
- Polikistik Over Sendromu
- Obezite
- İleri yaş gebeliği olan hastalarda daha sık olarak izlenir.

GDM ile Tip 1 ve Tip 2 DM arasında bazı temel farklar aşağıdaki gibidir:

GDM yalnızca gebelikle birlikte ortaya çıkmakta ve doğum sonrası düzelmektedir. Tip 1 ve Tip 2 diyabet ise ömür boyu devam eder (1, 33). GDM' li hastaların yaşamlarının ilerleyen yıllarında Tip 2 DM gelişme riski artmıştır. Bu oran yaklaşık %35-60 civarındadır (35, 36). Tip 1 ve Tip 2 DM çoğunlukla gebelik öncesi tanı almakta olup, GDM'ye, genellikle gebeliğin 24 ile 28. haftaları arasında yapılan OGTT (oral glukoz tolerans testi) ile tanı konmaktadır. Tip 1 diyabetli bireylerde otoantikor pozitifliği sıklıkla eşlik etmektedir. GDM'de belirleyici bir otoimmün marker bulunmamaktadır (1, 33). Patogenezde bilindiği gibi Tip 1 diyabette beta hücre tahribatı, Tip 2 diyabette kronik insülin direnci, GDM'de ise gebeliğe bağlı olarak gelişen insülin rezistansı ve beta hücre rezervlerinin gelişen direnci karşılayamamasıdır (1, 35).

2.1.3.4. MODY (Genç Erişkinlikte Başlayan Diyabet)

Uygulanan tanı yöntemi, yaş grubu ve ülkeye göre değişiklik gösterse de MODY'nin tüm diyabet vakalarının %1-3'ünü oluşturduğu tahmin edilmektedir (37, 38, 39). Birçok birey henüz tanı almamıştır (37).

MODY, genç erişkinlikte başlayan diyabet olarak bilinir; otoimmün kökeni olmayan, kalıtsal ve erişkinlik döneminde ortaya çıkan bir formdur (40).

Genç erişkinlikte başlayan diyabet olarak geçen MODY'yi düşündürebilecek bulgular:

- Erken başlangıç (ergenlik veya genç erişkinlik olarak tanımlanan <35 yaş)
- Tip 1 diyabete aykırı özellikler (otoantikor yokluğu, tanıdan 3-5 yıl sonrasında bile endojen insülin üretimi ve ölçülebilir C-peptit varlığı, tedavi için insülinin

düşük miktarda gereksinimi ve insülin kesilmesi halinde ketoasidozun görülmemesi)

- Tip 2 diyabete aykırı özellikler (başlangıç yaşı <45, belirgin bir obezite varlığının olmaması, ense-koltuk altında koyu renkli cilt lezyonları olan Akantozis Nigrikans yokluğu, normal trigliserit ve normal/yüksek HDL düzeyleri)
- Ilımlı seyir gösteren açlık hiperglisemisi ve medikal tedaviden net yanıt alınamaması
- Kişinin kendisinde veya ailesinde neonatal diyabet veya neonatal hipoglisemi öyküsü
- Otozomal dominant kalıtım gösteren bir aile öyküsü
- Sülfonilüre grubu ilaçlara aşırı hassasiyet

2.1.3.5. LADA (Latent Otoimmün Diyabet)

Latent otoimmün diyabet olarak geçmekte olan LADA, erişkin yaşta gelişen ve başlangıçta ekzojen insülin alımı gerektirmeyen yavaş seyreden bir diyabet formudur. Zhou ve ark. tarafından yapılan çok merkezli çalışmada, Çin'de 30 yaşından sonra diyabet tanısı almış bireylerde LADA prevalansı %5,9'dur (41).

Tip 1 diyabetin yavaş ilerleyen bir formu olarak da ifade edilebilecek olan LADA, erişkin yaşta başlayan ve başlangıçta insülin tedavisi ihtiyacı gerektirmeyen, otoimmün kökenli ve beta hücre harabiyeti ile seyreden bir gruptur (42).

LADA düşündürebilecek bulgular (43):

- En az bir adet pankreas adacık hücresi otoantikorunun pozitifliği (genellikle GAD65-glutamik asit dekarboksilaz)
- Hastada diyabet tanısının 30 yaşından sonra konmuş olması
- Tanı konduktan sonra en az 6 ay boyunca insülin tedavisine gereksinim duyulmaması

GAD65 otoantikor düzeyi yüksek olan LADA tanılı bireyler genellikle daha genç, daha düşük VKİ'ye sahip, beta hücre rezervleri daha az olan ve Tip 1 diyabete daha yatkın olan bireylerdir (44).

2.1.4. Tanı

2.1.4.1. Tanıda Kullanılan Temel Kriterler

Tip 2 diyabet tanısını koymak için plazma glukoz düzeyleri ve Hba1c değerleri öncelikle kullanılmaktadır. ADA'nın diyabet tanı kriterlerine göre dört temel ölçüt mevcuttur (1):

- Açlık Plazma Glukozu (APG): En az 8 saatlik açlık sonrasında ölçülen plazma glukozunun ≥126 mg/dL (≥7.0 mmol/L) olması diyabet tanısını koymak için yeterli bir parametredir. Sabah aç karnına tekrar bir ölçüm yapılarak bu değerin kontrol edilerek teyit edilmesi önerilmektedir (1).
- OGTT: 75 gram glukoz yüklemesi yaptıktan 2 saat sonrasında plazma glukoz düzeyinin ≥200 mg/dL (≥11.1 mmol/L) olarak sonuçlanması diyabet tanısını destekler. Bu test vücuda verilen glukoza yanıtın değerlendirilmesi üzerine kurulu 2 saatlik bir yöntemdir. Gestasyonel diyabet taraması ve tanı koyma açısından sınırda veya arada kalınmış vakalar için özellikle tercih edilir (1).

- HbA1c: ≥%6,5 olarak sonuçlanması tanı koydurur. Açlık gerektirmeyen bir test olmakla birlikte, hastanın son 2-3 aylık ortalama serum glukoz seviyesini yansıtır (1).

- Tokluk veya rastgele kan glukozu: ≥200 mg/dl olarak ölçülmesiyle beraber hiperglisemi semptomlarının varlığının beraberliği tanı için yeterlidir. Eğer vakada belirgin bir semptom mevcut değilse testin tekrar edilmesi önerilir. Ancak alternatif olarak da HbA1c veya APG gibi iki farklı diyabet testinin pozitif olması ile de tanı kesinleştirilebilmektedir (1).

2.1.4.2. Prediyabet Tanımı ve Sınır Değerleri

Prediyabet kavramı, hastanın serum glukoz değerlerinin normal laboratuvar aralığından yüksek bulunması ancak diyabet tanı kriterlerini de karşılamaması anlamında kullanılır. Bu durum genellikle BGT veya BAG olarak adlandırılmaktadır.

Prediyabet için ADA tarafından önerilen sınır değerleri:

- APG: 100-125 mg/dL (5,6-6,9 mmol/L) değerleri BAG olarak tanımlanmaktadır.
- OGTT 2. Saat plazma glukoz düzeyi: 140-199 mg/dL (7,8-11,0 mmol/L) değerleri BGT olarak tanımlanmaktadır.
- HbA1c: %5,7-6,4 artmış diyabet riski taşıyan aralık olarak kabul edilir.

Bu değer aralıkları, Tip 2 diyabet gelişmesinin riskinde artış görüldüğü düzeyleri gösterir. Prediyabet durumu genellikle bir semptom veya bulgu vermez bu nedenle rastlantısal olarak saptanır. Bu nedenle risk altında olduğu düşünülen kişilerin yılda en az bir kez takip edilmesi önerilir (1).

WHO, prediyabet tanımında ADA ile benzer tanımlamalar izler ancak BAG için alt sınırı 110 mg/dL olarak ifade eder (45).

OGTT için WHO ve ADA değer aralığı aynı olup 140-199 mg/dL olarak belirlenmiştir. Bazı küçük farklılıklara rağmen prediyabet, kişinin gelecekte diyabete yönelik gösterdiği risk tablosunu belirlemede oldukça önemli bir durumdur.

2.1.4.3. Klinik Belirtiler ve Fizik Muayene Bulguları

2.1.4.3.1. Klinik Belirtiler

Bozulmuş açlık glukozu veya bozulmuş glukoz toleransı gibi hipergliseminin kademeli olarak gelişme gösterdiği durumlarda diyabetin semptom ve bulguları başlangıçtan yıllar sonra hatta bazen komplikasyonlar geliştikten sonra baş gösterebilir (2, 46).

Tablo 4. Diabetes Mellitus'ta İzlenen Bazı Semptom ve Bulgular

Diabetes Mellitus'ta Beklenen Semptom ve Bulgular
Poliüri, polipsi, polifaji
Kilo kaybı
Aşırı yorgunluk/halsizlik
Görmede bulanıklaşma
Enfeksiyon hastalıklarına yatkınlık
Yara iyileşmesinde bozulma/gecikme
Ekstremitelerde karıncalanma ve uyuşma benzeri nörolojik semptomlar

Diyabet aşikar hale geldikten sonra ortaya çıkan klasik üç belirti poliüri (idrara sık çıkma), polidipsi (fazla miktarda susama hissi) ve polifaji (sık ve aşırı acıkma) olarak sıralanabilir. Bu semptom veya belirtilere ek olarak, gözün anatomik yapılarından biri olan ve ışık ışınlarını belirli bir alana toplamakla görevli lenste, hiperglisemiye bağlı olarak gelişen ozmotik değişiklikler sonucu, bulanık görme semptomu gelişebilmektedir. Kontrolsüz diyabette açıklanmayan kilo kaybı da beklenen semptomlar arasındadır (47).

Özellikle cilt enfeksiyonlarına sekonder gelişen yaraların iyileşmesinde yavaşlama, hipergliseminin immün sistem üzerinde bozukluk yaratması sonucu enfeksiyonlara yatkınlık ve kadın hastalarda vajinal kandidiyaz ve sık üriner sistem enfeksiyonları diyabet açısından bir gösterge olabilir (47). Benzer şekilde deride tekrarlayan mantar enfeksiyonlarına bağlı kaşıntı ve genital bölgede izlenebilen pamukçuk gibi belirtiler de görülebilir (48). Hiperglisemiye sekonder vücudun enerji homeostazında görülen bozulma ve dehidratasyon sonucu halsizlik, yorgunluk ve nöronlarda harabiyete bağlı ellerde ayaklarda uyuşma veya karıncalanma gibi periferal nöropatiler ortaya çıkabilir (49). Ancak diyabet tanılı her hasta bu semptomları yaşamayabilir veya yavaş ilerleme göstermesi nedeniyle fark edilmeyebilir (48).

2.1.4.3.2. Fizik Muayene Bulguları

- Boy, kilo ve bel çevresi ölçümü: Tip 2 diyabetli hastaların %80-90'ından fazlasında obezite veya fazla kilo mevcuttur. İnsülin direnci mevcudiyetine bağlı olarak vücutta biriken fazla yağ tipik dağılım gösterir ve genellikle

abdominal obezite denilen karın bölgesinde toplanma gösterir (50). Bu durum, hasta ister tanı, ister diyabet kontrol aşamasında olsun, fizik muayenede bel çevresinin ve boy-kilo ölçümünün ne kadar önemli olduğunu vurgulamaktadır.

- Kan basıncı ölçümü: Diyabetik hastalarda tansiyon yüksekliği hasta olmayan popülasyona göre belirgin derecede yaygındır (51). Bu durum diyabet şüphesi olan bireylerde tansiyonun mutlaka değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.
- Cilt muayenesi: Diyabetik hastada ciltte kuruluk görülebilir. Kuru cilt, kaşıntı ve enfeksiyon riskini artırma eğilimi gösterebilir (47). Tip 2 diyabet tanılı veya prediyabetik hastalarda yüksek insülin seviyesinin sıklıkla ense, boyun ve aksiller bölgede koyu renkli kadifemsi bir görünüm oluşturması Akantozis Nigrikans olarak adlandırılır ve insülin rezistansının klasik bulgularından biri olarak kabul edilir (49).

Tip 2 diyabetin erken dönemlerinde fizik bakı normal olarak sonuçlanabilir. Bununla birlikte abdominal yağlanma artışı, kilo alımı ve cilt bulguları tanıya giden yolda önemli ipuçları arz etmektedir. Tip 2 diyabetin fizik muayene bulguları sıklıkla obezite ve insülin direncinin göstergeleriyle sınırlıdır, diğer organların ve sistemlerin patolojik bulguları genellikle ilerleyen dönemlerde komplikasyon gelişmesiyle ortaya çıkar. Bu bağlamda, komplikasyon bulgularının fizik muayene bulguları kapsamının dışında tutulması daha doğru olacaktır.

2.1.4.4. Tarama

Diyabet dünya genelinde yaygın bir halk sağlığı sorunu olup yetişkin nüfusun yaklaşık %10'unu etkilemektedir (14). Üstelik hastaların neredeyse yarısı diyabetli olduğunun farkında değildir (14). Erken tanı ve tedaviyle diyabetin kronik komplikasyonlarının önlenebilmesi amacıyla, risk altındaki bireylerin uygun testlerle taranması büyük önem taşır (52). Uluslararası kılavuzlar Tip 2 diyabet ve prediyabet odaklı tarama stratejileri geliştirmiş, ayrıca GDM için gebelik takibinde özel tarama vakitleri belirtmişlerdir (52, 53, 54). Tip 1 diyabetik hasta popülasyonunda rutin bir tarama genellikle önerilmemektedir ancak aile öyküsü gibi yüksek risk faktörü barındıran kişilerde bazı tarama araştırmaları ve özel durumlar gündeme gelmiştir (52, 55). MODY ve LADA gibi bazı nadir ve özel alt tipler ile hastada klinik şüphe

bulunması durumunda bazı özel tarama ve test etme yaklaşımları söz konusudur (56, 57).

Bu nedenle diyabetin farklı formları üzerine yapılacak tarama kriterleri, başlangıç yaşı, risk grupları, taramanın sıklığı, taramada tercih edilecek test ve tetkikler, özel hasta gruplarının durumlarını kapsayacak şekilde ayrıntılı olarak ele alınmalıdır.

2.1.4.4.1. Tip 2 Diyabet ve Prediyabet Taraması

Tarama Kriterleri ve Taramaya Başlama Yaşı: Tip 2 diyabetin insidansının yaş ile birlikte arttığı bilinmektedir ancak son yıllarda tarama için önerilen yaş sınırının öne çekildiği görülmektedir. ADA'nın yayınladığı kriterlere göre hiçbir risk faktörü olmasa dahi tüm yetişkin bireylerin diyabet taraması için 35 yaşında başlanması önerilir (52). USPSTF (US Preventive Services Task Force); Amerika Birleşik Devletleri'nde de tarama alt sınırını 2021 yılında 35 olarak güncellemiş, ayrıca, 35-70 yaş aralığında olan ve VKİ ≥25 kg/m² olan tüm yetişkinlerin de prediyabet ve diyabet yönünden taranmasını önermiştir (58). Bununla birlikte daha genç yaşlarda tarama gerekliliğinin kişinin risk durumuna bağlı olması nedeniyle, kılavuzlar aşırı kilolu veya obez (VKİ ≥25 kg/m², Asya kökenliler için ise ≥23 kg/m²), diyabetik aile öyküsü veya metabolik risk faktörleri taşıyan genç bireylerde; yani herhangi bir yaşta ek risk faktörü mevcutsa taramaya erken başlanmasını önermektedir (52, 53).

Risk Faktörleri: Tip 2 diyabet gelişimi açısından bireyleri riskli kılan birçok faktör tanımlanmıştır (52, 53). Aşağıda tip 2 diyabet için başlıca risk faktörleri listelenmiştir:

- Aile Öyküsü: Birinci derece akrabasında diyabet bulunanlar
- Aşırı Kilo veya Obezite: Özellikle abdominal obezite varlığı
- Etnik Köken: Afrika, Hispanik/Latin Amerika, Kızılderili, Asya veya Pasifik Adası kökenli olmak
- Hipertansiyon: Kan basıncının ≥140/90 mmHg olması veya antihipertansif tedavi alıyor olmak
- Dislipidemi: HDL kolesterol <35 mg/dL ve/veya trigliserid >250 mg/dL düzeyleri
- Polikistik Over Sendromu (PCOS): PCOS tanısı almış olmak

- Fiziksel İnaktivite: Düzenli egzersiz yapmıyor olmak
- İnsülin Direnci ile İlişkili Durumlar: Örneğin akantozis nigrikans, ciddi obezite veya non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı gibi durumlar (52, 53)

Ayrıca, önceden prediyabet tanısı konmuş olması (örneğin önceki ölçümlerde HbA1c %5.7–6.4, açlık glukoz 100–125 mg/dL veya bozulmuş glukoz toleransı saptanmış olması) gelecekte diyabet gelişme riskini belirgin artırır; bu bireyler zaten prediyabet tanısıyla izlendikleri için diyabet taraması kapsamında yıllık olarak değerlendirilmelidir (52, 53). Gebelikte diyabet (GDM) öyküsü de önemli bir risk faktörüdür; GDM geçirmiş kadınlarda doğum sonrasındaki yıllarda tip 2 diyabet gelişme riski yüksektir (53, 59). Bu nedenle, GDM öyküsü olan kadınların doğumdan sonra düzenli aralıklarla (en az üç yılda bir) yaşam boyu diyabet açısından taranması önerilir (59, 60).

Tarama endikasyonunu güçlendiren bazı ek risk faktörleri de mevcuttur. Örnek olarak; daha önce GDM öyküsü olmayan ≥4,0-4,5 kg ağırlığında makrozomik bir bebek doğuran kadınlar da Tip 2 diyabet açısından risk altındadır (59). Benzer olarak, uzun süreli kortikosteroid tedavisi almak gibi bazı ilaçlara maruz kalan bireyler veya psikiyatrik bozukluklara bağlı atipik antipsikotik kullanan hastalar da diyabet gelişim riski açısından gözlenmelidir (52). Böbrek nakli başta olmak üzere solid organ transplantasyonu öyküsü olan hastalar da kullandıkları immünsupresif tedavi nedeniyle diyabet riski altındadır ve yakın takip önerilmektedir (52).

Tarama Testleri ve Tanı Eşik Değerleri: Diyabetin taraması genellikle plazma glukoz ölçüm yoluyla yapılması tercih edilir ve genellikle APG, OGTT ve HbA1c düzeyleri ilk tercihler arasında yer alır. ADA kriterlerine göre bu testlerden herhangi birinde şu değerlerin saptanması prediyabet veya diyabet lehine yorumlanabilir (52):

- Açlık Plazma Glukozu: ≥126 mg/dL saptanması destekleyicidir. APG 100-125 mg/dL aralığında gelirse BAG olarak adlandırılır ve prediyabet olarak adlandırılır.
- OGTT 75 gr 2. Saat Plazma Glukoz Ölçümü: 75 gr glukoz sonrası 2. Saatte bakılan plazma glukoz değeri ≥200 mg/dL ise diyabeti destekler. 2. Saatte 140-199 mg/dL aralığında ise BGT denir ve prediyabet olarak adlandırılır.

- HbA1c: % 6,5 ve üzeri tanısaldır. % 5,7-6,4 Arası ise yüksek risk aralığındadır ve prediyabet olarak düşündürür (52, 53).

Bahsedilen değerlerin üzerinde sonuç gelmesi durumunda tanı doğrulanmalıdır. Doğrulama yapılırken normal dışında gelen test tekrar edilebileceği gibi, alternatif tetkiklerden biri de seçilebilir (52). Seçilmiş olan yeni tetkik ile ilk bakılan tetkik sonuçları tanısal açıdan birbirini desteklemez ise birkaç ay içinde değerlendirmeyi tekrarlamak gerekir (52, 53).

Tarama Sıklığı: Risk faktörü mevcut olan bireyler, tarama sonuçları normal gelse de düzenli aralıklarla taranmaya devam edilmelidir. Klavuzlar, ilk taramasında normal sonuç alınan kişilerin bir sonraki tarama zamanını en az üç yılda bir olarak önermektedir (52, 53). Yine de, risk durumuna göre daha kısa süre içinde de tarama yapılabilir. Eğer tarama sonucu prediyabet olarak sonuçlanmışsa yılda bir tarama önerilir (52). Bireyde aile öyküsü ve obezite gibi yüksek risk faktörlerinden sayılabilecek durumlar varsa, tarama testi normal gelse dahi senede bir olarak sık tarama önerilebilir (52).

Bazı Özel Durumlar, Çocuklar ve Adölesan Dönem: Çocukluk döneminde aşırı kilo ve obezitenin artış göstermesi nedeniyle Tip 2 diyabet artık yalnızca erişkin dönemin hastalığı değildir. Bu nedenle çocuk hasta grubunda da belirli kriterleri karşılayanların da taranması gerekmektedir (52). ADA; ek risk faktörlerinin de varlığı halinde, vücut ağırlığı yaşına göre %85 persentil üzerinde olan yüksek kilolu veya %95 persentil üzerinde olan obez çocukların ve adölesanların taramasına 10 yaş veya adölesan dönemden hangisi önce gelirse başlanmasını önerir (52,53). Bahsedilen ek risk faktörlerini örneklendirmek gerekirse: ailede Tip 2 diyabet öyküsü, annede gestasyonel diyabet öyküsü, Akantozis Nigrikans, dislipidemi, hipertansiyon ve PCOS gibi insülin direnci bulguları, çocukta yüksek doğum ağırlığı öyküsü olması ve yüksek riskli etnik gruba ait olması sayılabilir. Mevcut kriterleri karşılayan çocuklarda Tip 2 diyabetin erken yaşta tespitini sağlayıp müdahale etmeye imkân tanınması açısından 2-3 yılda bir açlık glukozu, OGTT veya HbA1c ile tarama önerilir (52, 53, 55)

2.1.4.4.2. Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM) Taraması

Gestasyonel Diabetes Mellitus ve Önemi: Teşhis edilmiş olan glukoz intoleransının ilk kez gebelik sırasında tanı almış olmasına Gestasyonel Diabetes Mellitus denir. GDM taramasının temel amacı hiperglisemi durumunun erken tanındıktan sonra tedavisine başlanıp preeklampsi, makrozomi ve buna bağlı oluşabilecek doğum travmalarının önüne geçmek ve yenidoğan döneminde hipoglisemi riskini azaltılmaktır (59). Anne ve bebeğinde komplikasyon riski artıracağından GDM taramasının önemi ortadadır (59). Yalnızca komplikasyon riski değil, GDM tanısı almış annede hayatının devam eden dönemlerinde Tip 2 diyabet gelişim riski de artmıştır bu nedenle bu bireyler doğumdan sonra takip altında olmalıdır (59, 60).

Erken Dönemde Tarama ve Gebelik Öncesi Değerlendirme: Diyabet öyküsü olmayan kadınlarda, GDM açısından riski artıran bazı durumların ilk prenatal vizitte değerlendirilmesi önerilmektedir. (59). Örneğin vücut ağırlığı riski artıran durumlardan sayılabilir. Gebelik öncesi VKİ ≥30 kg/m² olan obez kadınlar, birinci derece akrabasında diyabet öyküsü ve 4,5 kg'dan daha fazla vücut ağırlığına sahip doğum öyküsü olan kadınlar yüksek riskli olarak kabul edilir (59, 60). Ayrıca Güney Asya, Hispanik, Kuzey Afrika veya Orta Doğu kökenliler gibi diyabet prevalansının yüksek olduğu etnik gruplardan gelen gebelerde de risk artmıştır (59, 61). ADA ve Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları Koleji (ACOG), bu tür risk faktörleri olan kadınlarda gebeliğin 24. Haftasını beklemeden erken tarama yapılmasını önermektedir (59). Eğer erken tarama yapmaya karar verildiyse, APG veya HbA1c ölçülebilir. Ölçüm birinci trimesterde yapılır. APG ≥126 mg/dL veya HbA1c >%6,5 olarak sonuçlanırsa gebelik öncesinde var olan diyabet varlığından söz edilir. Bu durumda GDM yerine farklı bir tanımlama kullanılır: Pregestasyonel Diyabet (59). Bu tanıyı aldıktan sonra hasta rutin gebelik takiplerinin yanısıra bir diyabet izlem programına dahil edilir ve OGTT gibi tarama testlerine lüzum görülmeksizin tedavi planlamaya geçilir (33, 59).

Hastanın ilk değerlendirmesinde aşikar bir diyabet saptanmamasına rağmen hasta daha önce bahsedilen risk faktörlerini bulunduruyorsa, ACOG önerisine göre

OGTT yapılabilir (59). Erken tarama endikasyonu sayılabilen bu faktörler şunlardır (33,59):

1) Gebelik öncesi VKİ ≥25 (Asyalılar için ≥23),
2) Fiziksel inaktivite,
3) Önceki GDM öyküsü,
4) Önceki makrozomik doğum öyküsü,
5) Hipertansiyon veya dislipidemi varlığı,
6) PCOS varlığı,
7) Kardiyovasküler hastalık öyküsü,
8) İleri anne yaşı (≥35 yaş)

gibi faktörler (33, 59) sayılabilir.

Bu özellikleri taşıyan gebelerde ilk vizitte yapılacak 75 g OGTT, gebeliğin başında diyabet veya glukoz intoleransının varlığı ortaya koyabilir. Ancak USPSTF, 24. hafta öncesi rutin GDM taraması için kanıt yetersizliğine işaret ettiğinden, bu dönem taraması daha çok risk temelli yapılmaktadır (58).

Genel Tarama (24-28. Haftada Yapılan Tarama): ADA ve WHO, diyabet tanısı henüz almamış gebe kadınlarda 24-28. haftalar arasında rutin olarak diyabet tarama testi yapılmasını önermektedir (33, 52). Bu dönemin seçilmesinin nedeni, insülin direncinin bazı plasenta hormonlarının etkisiyle en fazla arttığı kritik bir dönem olmasıdır (33, 52, 59). İngiltere'de bulunan Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmeliyeti Enstitüsü (NİCE) ise 24-28. Haftadaki tarama için seçilecek kişilerin sadece risk faktörü olan gebeler olmasını önermektedir. OGTT'yi risk faktörü olmayan gebelerde rutin olarak önermez. Ancak bu durum, bazı GDM tanısı alabilecek hastaların atlanabilme riskinden ötürü tartışmalıdır (54). Türkiye'de ise, Amerika Birleşik Devletleri'ne benzer şekilde, 24-28. haftalar arasında gebenin risk durumuna bakılmadan tarama uygulanır (59, 62). Tarama Yöntemleri (İki Aşamalı vs. Tek Aşamalı Yaklaşım): GDM taramasında iki ana strateji mevcuttur:

İki Aşamalı Tarama (50 g Tarama Testi + 100 g OGTT):

Özellikle Kuzey Amerika'da geleneksel olarak uygulanan bu yöntemde, 24–28. haftada gebeye 50 gram glukoz yükleme testi uygulanır ve 1. saat plazma glukozu

ölçülür. Eğer 1 saatlik değer belli bir eşik değeri aşarsa (genellikle 140 mg/dL veya 135 mg/dL, kliniğe göre değişir), test pozitif kabul edilir ve devamında tanıyı doğrulamak için başka bir gün 100 gram OGTT yapılır (59). 100 g OGTT'de 3 saat boyunca her saat kan şekeri ölçülerek Carpenter-Coustan kriterlerine göre değerlendirilir; bu kriterlere göre şu eşikler kullanılır: açlık ≥95 mg/dL, 1. saatte ≥180 mg/dL, 2. saatte ≥155 mg/dL, 3. saatte ≥140 mg/dL. Üç saatlik test sırasında bu değerlerden iki veya daha fazlasının anormal çıkması GDM tanısını koydurur (59). ACOG, eldeki kanıtlar ışığında 2 aşamalı yaklaşımı desteklemekte ve 50 g tarama testi pozitif fakat OGTT kriterlerini tam karşılamayan ("sınırda" kalan) vakalarda klinik takibin sıkılaştırılmasını önermektedir (59). İki aşamalı yöntemin avantajı, tüm gebelere OGTT yapmadan önce bir ön eleme sağlaması ve böylece daha az sayıda gereksiz OGTT uygulanmasıdır. Dezavantajı ise iki ayrı ziyaret gerektirmesi ve farklı eşik değerlerinin kafa karıştırıcı olabilmesidir (59).

Tek Aşamalı Tarama (75 g OGTT):

Bu yöntemde 24–28. haftada direkt olarak 75 gram OGTT uygulanır ve 0., 1. ve 2. saat plazma glukoz değerleri ölçülür. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) ve WHO kriterlerine göre 75 g OGTT sırasında ölçülen üç değerden herhangi birinin anormal olması GDM tanısı için yeterlidir (33). Bu eşik değerler açlık için ≥92 mg/dL (5.1 mmol/L), 1. saat için ≥180 mg/dL (10.0 mmol/L) ve 2. saat için ≥153 mg/dL (8.5 mmol/L) olarak belirlenmiştir (33). Örneğin, 75 g OGTT'de açlık glukozu 95 mg/dL, 1. saat 190 mg/dL, 2. saat 140 mg/dL çıkan bir gebede, 1. saat değeri eşik üstü olduğu için GDM tanısı konur (33). WHO 2013 raporu bu IADPSG tek aşamalı yaklaşımını benimsemiştir (33). Tek aşamalı yöntemin avantajı tanıyı geciktirmeden koyabilmesi ve tüm dünyada standardizasyonu kolaylaştırmasıdır. Dezavantajı ise daha çok sayıda gebeye OGTT yapılacağı için pratikte biraz daha zahmetli olmasıdır (33).

Uluslararası sağlık merkezleri kendi kaynaklarına ve sağlık sunumu yaptıkları popülasyona göre hangi yöntemi kullanacaklarını tercih etmektedirler. ADA, her iki yaklaşımın da kabul edilebilir olduğunu belirtmektedir (52). Örneğin Amerika Birleşik Devletleri'nde ACOG rehberi doğrultusunda çoğunlukla iki basamaklı tarama

kullanılırken (59), Türkiye ve Avrupa'nın pek çok ülkesinde tek basamaklı OGTT kriterleri yaygın olarak uygulanmaktadır (62). Tek basamaklı tarama yöntemine göre daha çok GDM vakası yakalanmasına rağmen, bunun klinik sonuçlara yansımasıyla ilgili belirsizliğin mevcut olduğuyla ilgili bazı çalışmalar yapılmıştır (33). Burada asıl önemli olan, riskli gebelerin gözden kaçırılmaması ve seçilmiş olan tarama yönteminin tutarlı bir şekilde uygulanmasıdır (59).

Gebelik Sonrası Değerlendirme: Doğumun hemen sonrası plasental hormonların etkisi ortadan kalkmaya başladığından genellikle glukoz düzeyleri normale döner ancak hastaların fazla miktarda bir bölümünde ilerleyen yıllarda Tip 2 diyabet gelişebileceği için GDM tanısı alan kadınların takibi doğıumla birlikte sona ermez. Postpartum dönem sonrasında planlı tarama büyük bir önem taşır (60). ACOG, GDM geçiren kadınlarda postpartum 4-12. haftalar arasında diyabet açısından yeniden değerlendirme önermektedir (60). Bu değerlendirme için ise en sık kullanılan test 6. haftada yapılan 75 gram OGTT'dir (60). Yapılan OGTT'nin amacı doğum sonrasında GDM'nin remisyona girip girmediğini ve glukoz intoleransının kalıcı olup olmayacağını göstermektir (60). Sonuçlar normal değer aralığında bulunduğunda yine de anneye ileriki yaşamında diyabet riskinin devam ettiğinin anlatılması gerekir. Sonuçlar prediyabet düzeyinde çıkmış ise de yaşam tarzı değişikliği önerilerek yakın takibe alınır (60). Olası bir Tip 2 diyabet başlangıcını erken yakalamak açısından ADA, GDM öyküsü bulunan kadınların yaşamları boyunca en az üç yılda bir diyabet taramasından geçmesini önermektedir (52,60). İlk yıllarda prediyabet saptandıysa, Tip 2 diyabetin önlenmesi açısından kilo kontrolü ve beslenme önerileri gibi yaşam tarzı değişikliklerinin yanında, gerekirse metformin gibi farmakolojik tedaviler de önerilebilir (60).

2.1.4.4.3. Tip 1 Diyabet Taraması (Riskli Bireyler İçin)

Genel Popülasyonda Tarama: Tip 1 diyabet otoimmün kaynaklı ve mutlak insülin eksikliği ile sonuçlanan genellikle çocukluk veya genç erişkinlikte ortaya çıkan bir diyabet türüdür. Çoğu hasta semptomatik olduğunda tanı alır ve bu belirtiler çoğu hastada hızlı gelişir. Hastalığın insidansının nispeten düşük olması ve hastalığın başlangıcının önlenmesine yönelik kanıtlanmış bir stratejinin olmaması nedeniyle

genel popülasyonda rutin bir Tip 1 diyabet taraması önerilmemektedir (52). Diyabet otoriteleri bulgu ve belirtileri olmayan bireyleri Tip 1 diyabetin gelişimini öngörmek açısından geniş ölçekli bir halk sağlığı politikası ile taramanın uygun olmadığını belirtmişlerdir (52). ADA, belirgin risk faktörü yokluğunda, Tip 1 diyabet açısından otoantikor taramasını önermemektedir (52).

Otoantikor Taraması ve Ailesel Risk Durumu: Genel popülasyona göre Tip 1 diyabet gelişme riski özellikle birinci derece akrabasında Tip 1 diyabet öyküsü olan kişilerde daha yüksektir. Bunun gibi belirli risk faktörleri olan bazı alt gruplarda tarama düşüncesi önem kazanmış haldedir. Bu kişilerde Tip 1 diyabet başlamadan önce mevcut otoimmün sürecin varlığını kanıtlayabilecek pankreas adacık otoantikorları (anti-GAD, anti-IA-2, ZnT8 ve/veya ICA antikorları gibi) kan sonucunda saptanabilir (52). Çoklu otoantikor pozitifliği olanları takibe alıp önleyici müdahale gerekebilecek yüksek riskli bireyleri belirlemek amacıyla bazı araştırma programları tarafından günümüzde otoantikor taraması yapılmaktadır (55). En az iki adacık otoantikor pozitifliği bireyin Tip 1 diyabetin preklinik evreleri olan Evre 1 veya Evre 2'de olduğunu gösterir ve bu bireylerin beş yıl içinde diyabet geliştirme olasılığı %75, yaşam boyu olasılığı ise yaklaşık %100'ü bulmaktadır (55). Dolayısıyla otoantikor taraması, yüksek riskli bireylerde tip 1 diyabetin kaçınılmaz hale geldiği noktayı belirleme ve yakın medikal takibi sağlama imkanı verir (55).

Otoantikor Pozitifliği Olan Bireylerde Önleyici Tedaviler ve İzlem: Tip 1 diyabe riski altında olan ve otoantikor taramasında pozitiflik saptanan kişileri semptomatik hale gelmeden önce sıkı izleme alınabilir. Örneğin, bu bireylerin açlık serum glukozu, OGTT veya HbA1c gibi testlerle belirli aralıklarla değerlendirilmesi, hipergliseminin başladığı anı yakalamaya katkı sağlamaktadır (55). Böylece diyabetik ketoasidoz (DKA) ve diyabetin klasik semptomları gelişmeden tanı konabilir. Bu yaklaşımdan elde edilecek yarar, hastalığın ortaya çıkışında daha kontrollü koşullar sağlamak ve DKA gelişim riski açısından hastanın ebeveynlerini uyarmaktır. Yapılan çalışmalar da, tarama sonucuyla erken tanı konan otoantikor pozitif çocuklarda önemli bir oranda DKA gelişimden korunduklarını göstermektedir (55).

Son yıllarda Tip 1 diyabetin önlenmesi veya geciktirilmesi konusunda umut verici gelişmeler olmuştur. 2022 yılında yüksek riskli bireylerde Tip 1 diyabet başlangıcını geciktirebilen ilk immünoterapötik ilaç olan Teplizumab (anti-CD3

monoklonal antikoru) Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır (63). Teplizumab, Tip 1 diyabetli yakın akrabalarında tarama ile saptanan ve en az iki otoantikor pozitif olup glukoz toleransı bozulmaya başlamış (Evre 2 Tip 1 diyabet) kişilerde uygulanmış ve ortalama 2 yıllık bir gecikme sağlamıştır (63). Bu bulgu, Tip 1 diyabetin otoimmün sürecine müdahale ile hastalığın seyrini değiştirebileceğimizi gösteren önemli bir sonuçtur (63). Teplizumab uygulaması, henüz rutin klinik pratiğe yaygın olarak girmemiş olsa da, bu tedaviden fayda görecek bireyleri belirleyebilmek amacıyla otoantikor taramasının önemini artırmıştır (63). Bu gelişmeler sonucunda, ADA önderliğinde uzmanlar Tip 1 diyabet için tarama stratejilerini yeniden değerlendirmekte; kademeli risk grupları yaklaşımıyla önce en yüksek riskli gruplardan (örnek olarak birden fazla aile üyesinde Tip 1 diyabeti olan çocuklar) başlayarak ileride daha geniş popülasyona yayılabilecek tarama programları tartışılmaktadır (52, 55).

Sonuç olarak, güncel kılavuzlar Tip 1 diyabet için genel bir toplum taraması önermemekte olup, otoimmün hastalık öyküsü veya aile öyküsü olan bireylerde araştırma amaçlı tarama yapılabileceğini belirtmektedir (52). Söz konusu taramalarda adacık otoantikorlarının (anti GAD başta olmak üzere) pozitifliği aranır. Tarama sonucunda otoantikor pozitifliği saptanan kişilerin uygun klinikte yakın takibi ve gerekirse klinik araştırmalara yönlendirilmesi gerekir (52). Bununla birlikte, başlangıçta Tip 2 diyabet olarak düşünülüp takiplerinde kısa süre içinde insüline bağımlı hale gelen erişkin yaşta ortaya çıkan atipik vakalarda LADA açısından antikor testi yapmak, doğur tanı ve tedavi planlaması açısından değerli olabilir (56).

2.1.4.4.4. LADA ve MODY Gibi Diğer Diyabet Alt Tiplerinde Tarama

LADA (Erişkinde Latent Otoimmün Diyabet): LADA, genellikle ≥30 yaş civarında ortaya çıkan, yavaş ilerleyici otoimmün diyabet olarak tanımlanır ve başlangıçta Tip 2 diyabet ile karıştırılabilmektedir (56). LADA olan bireylerde pankreas beta hücrelerine karşı otoantikorlar (özellikle de anti-GAD) pozitif saptanır; ancak klinik seyri klasik Tip 1 diuyabet tablosunda daha yavaştır. Tanıda hastalar bir süre için oral antidiyabetik ajanlara yanıt verebilir (56). Tip 2 diyabet tanısı alan hastaların yaklaşık %10 kadarını LADA oluşturabilir (56). Bu nedenle erişkin

diyabetli her hastada gerek klinik ipuçları gerekse de laboratuvar test sonuçları LADA ayırıcı tanıda mutlaka akılda tutulmalıdır. Tarama veya tanı amaçlı olarak Tip 2 diyabet tanısı alan tüm hastalarda (veya özellikle atipik özellikler taşıyanlarda) GAD antikoru testi yapılması önerilmektedir (56). Otoimmün tiroidit ve Çölyak gibi ek otoimmün hastalıkları bulunan özellikle obezitesi olmayan ve oral tedavilere rağmen kan şekeri regülasyon hızla kötüleşen diyabet tanılı orta yaşlı bireylerde LADA tanısından şüphelenmelidir (56). Bu gibi durumlarda anti-GAD antikoru pozitif saptanırsa tanı LADA lehine doğrulanır. LADA tanısı konan hastalar Kısa süre içinde insülin ihtiyacı doğuracak olmaları nedeniyle yakın takip edilmelidir. Ancak başlangıçta tip 2 diyabet protokolüyle de izlenebilirler (56). LADA'ya yönelik spesifik bir tarama programı genel popülasyon için yoktur. Ancak mevcut diyabetli bireylerde taramanın amacı doğru tanıyı koymaya yöneliktir. Dolayısıyla LADA otoantikor testlerinin uygun bireylerde kullanılması gereken bir durum olup tanı anında diyabetin bir alt tipi olarak da düşünülmelidir (56).

MODY (Genç Erişkinlikte Başlayan Diyabet): MODY genellikle monogenik bir gen defektine bağlı ortaya çıkıp, sıklıkla genç yaşlarda (<25 yaş) başlayan bir diyabet tipidir. Tip 1 diyabetten otoantikor testinin negatif oluşu, Tip 2 diyabetten ise obezite olmaksızın ve genellikle hafif bir seyirle izlenmesi ile ayrılmaktadır (57). MODY, ailelerde otozomal dominant kalıtım paternine uyan ve kuşaklar boyunca aktarıldığı öğrenilmiş erken bir diyabet öyküsü varlığında düşünülmelidir (57). MODY tipleri farklı gen mutasyonlarına bağlıdır; en sık görülen alt tipler MODY3 (HNF-1A gen mutasyonu), MODY2 (GCK gen mutasyonu) ve MODY1 (HNF-4A mutasyonu) olarak sıralanır (57). Tanıyı kesinleştirmek için genetik test gerekmektedir. MODY şüphesiyle karşılaşılan genç diyabetik bireylerde genetik doğrulama mümkünse yapılması önerilir. Kılavuzlar eğer mevcut kaynaklar el veriyorsa en sık görülen alt tip mutasyonlarından başlayacak şekilde taranmasını önermektedir (örneğin HBF1A ve HNF4A) (57). Bu nedenle klinik takibinde hafif hiperglisemi ile seyretmekte olup insülin tedavisi gerektirmeyen kişilerde ailesel geçişli olduğu düşünülüyorsa uygun merkezlerde genetik bir tarama açısından yönlendirme önerilebilir (57). Ancak genetik test imkanı olmayan durumlarda örneğin MODY2 şüphesi yüksek olan yani sadece hafif açlık hiperglisemi olan vakalarda tanı ve tedavi yönetimini çok değiştirmeyecek ise genetik test yapılmayabilir (57). Bununla

birlikte, MODY tanısının konulması, gereksiz insülin tedavisinden kaçınmak ve aynı aile içindeki diğer bireylerde de risk değerlendirmesi yapabilmek açısından önemlidir (57). MODY taraması daha çok ailesinde diyabet öyküsü olan genç hastalarda tanısal amaçlı bir genetik test şeklindedir. Ancak genel popülasyona yönelik rutin bir tarama önerisi bulunmamaktadır. İleriki yıllarda genetik teknolojilerinin daha ucuzlayıp, yaygınlaşabilmesiyle genç diyabetlilerde geniş çaplı gen taramaları yapılması söz konusu olabilir (57). Şu an için uygulanan pratik yaklaşım Tip 1 ve Tip 2 dışındaki diyabet şüphesinde, uzmanların bu olguları monogenik diyabet açısından değerlendirmesi ve uygun görülenleri spesifik bazı testlere tabi tutması şeklindedir.

Sonuç olarak diyabetin taranması konusunda farklı alt gruplar için spesifik öneriler bulunmaktadır. Tip 2 diyabet ve prediyabet için tarama risk faktörlerine dayalı olarak erken yaşlarda başlayabilmektedir ve genel popülasyonda 35 yaşından itibaren periyodik olarak yapılması önerilmektedir (52, 53). Gestasyonel diyabet açısından tüm gebelerin 24-28. haftada taranması ve risk faktörü yüksek gebelerin daha ilk trimesterde değerlendirilmesi uluslararası kılavuzlarda vurgulanmaktadır (33,54). Tip 1 diyabet için ise genel bir tarama programı olmasa da birinci derece yakınlarında diyabet öyküsü olan kişilerde oto antikor taraması yapılması araştırma protokolleri dahilinde uygulanmaya başlanmıştır (55). Ayrıca yüksek riskli bireylerin belirlenmesi önem kazanmıştır ki yeni ortaya çıkan immünoterapötik ajanların bu alanda umut vadedici olması söz konusudur (63). Diğer diyabet tiplerinden LADA ve MODY gibi alt tiplerin ise taranması toplum düzeyinden ziyade hekimin bireysel olarak hastada doğru tanıyı koymak için yapacağı seçici testler yoluyla gitmektedir (56,57). Mevcut tarama stratejilerinde ki asıl amaç ise diyabeti; semptomu olmadığı dönemde yakalayıp hastalara erken müdahale edebilmeyi sağlamak ve böylece diyabetik komplikasyonların önüne geçmek veya geciktirmektedir. Bu doğrultuda, ADA, WHO, IDF, NICE ve diğer otoritelerin kılavuzları klinisyenlere yol göstermekte; her yeni kanıt ve tedaviyle birlikte tarama önerileri de güncellenmektedir (14,52,53,54,62).

2.1.4.5. Tanıda Kullanılan Laboratuvar Parametreleri

2.1.4.5.1. Pankreatik Fonksiyon Belirteçleri

2.1.4.5.1.1. İnsülin

Tip 2 diyabetin başlangıcında pankreas tarafından genellikle yeterli düzeyde insülin üretilmektedir ya da hiperinsülinemi görülebilmektedir. Bu durum insülin direncini telafi etmeye yönelik bir adaptasyon mekanizmasıdır. Periferik insülin direncini kabaca değerlendirmek açısından açlık insülin düzeyi veya bundan hesaplanan HOMA-IR indeksi kullanılabilir. Ancak serum insülin düzeyleri çeşitli değişkenlerden etkilenebilmektedir ve dışarıdan da uygulanabilen insülin preparatlarıyla sonuç karışabileceğinden tanıda sınırlı bir değere sahiptir (64, 65). Bu nedenle pankreas tarafından salgılanan endojen insülin sekresyonunu daha güvenilir bir şekilde yansıtan C-peptit düzeyine başvurulur.

2.1.4.5.1.2. C-peptit

İnsülinin öncül hali olan proinsülin molekülünün parçalanması sonucunda salınan bu peptit hastanın kendi pankreasından salgıladığı insülinin bir göstergesi olarak kabul edilir. Tip 2 diyabette genellikle normalin üzerinde olan C-peptit düzeyi Tip 1 diyabette ise beta hücrelerindeki harabiyet nedeniyle çok düşük ölçülür ya da saptanamaz (64, 65). Örneğin, açlık C-peptit düzeyinin 0.2 nmol/L'nin (~0.6 ng/mL) altında olması, Tip 1 diyabet lehine yorumlanırken, daha yüksek düzeyler insülin direncine ve Tip 2 diyabete işaret eder (65). C peptit ölçümü özellikle insülin kullanan hastalarda pankreasın halen insülin üretebilme kapasitesini görmek, ayrıca LADA ya da MODY gibi olasılıkları ayırt etmek açısından kıymetlidir (65, 66, 67). Klinik uygulamalarda ise hipoglisemi nedenlerini araştırmada veya obez hastalarda insülin ihtiyacı gelişip gelişeceğini tahmin etmede kullanılabilmektedir. Ancak C-peptit düzeyi, böbrek yetmezliği olan hastalarda yüksek seyretmektedir ve bu durum testin klinik yorumunu güçleştirebilir (68). Aynı zamanda C-peptit ölçümünün, diyabetin klinik belirti ve bulgularının ortaya çıkmasından önceki döneminde ölçülmesinin klinik fayda açısından sınırlı olduğuna yönelik araştırmalar da mevcuttur (69).

2.1.4.5.2. Otoimmünite Belirteçleri

2.1.4.5.2.1. Glutamik Asit Dekarboksilaz Antikoru (Anti-GAD)

Erişkin başlangıçlı diyabet olgularında yüksek oranda pozitif saptanan pankreatik beta hücrelerine karşı gelişen en yaygın otoantikorlardan biridir. LADA hastalarının yaklaşık %70-90'ında anti-GAD saptanabilir ve genellikle ilk pozitifleşen otantikordur (66, 70). Tip 2 diyabet tanısı almış fakat anti-GAD pozitifliği gösteren hastalarda LADA söz konusu olabilmektedir. Bu testin pozitifliği insülin tedavisine erken geçiş ihtiyacı olabileceğini göstermekte olup otoimmün bir süreci düşündürebilir (66). Laboratuvar sonucundaki düşük titreli pozitiflik ya da anti-GAD düzeylerinin zamana bağlı azalabilmesinden, tek başına yeterli değildir (66, 70).

2.1.4.5.2.2. İnsülinoma-ilişkili Antijen-2 Antikoru (Anti-IA-2)

Tirozin fosfataz enziminin karşı gelişmiş bir otoantikor olup Tip 1 diyabette sık görülür ve beta hücre hasarını işaret etmektedir. Genellikle anti-GAD ile birlikte poziiflik gösterir (70, 71). Anti-IA-2'nin varlığı, otoimmün diyabet tanısını destekler; özellikle birden fazla antikor pozitifse, hastalığın seyri daha hızlı olabilir (70). Ancak, LADA olgularında sıklığı anti-GAD'ye göre daha düşüktür ve negatif çıkması otoimmün diyabeti dışlamaz (70, 71).

2.1.4.5.2.3. Çinko Taşıyıcı 8 Antikoru (Anti-ZnT8)

Son yıllarda Tip 1 diyabetin taramasında kullanılmaya başlanan bu antikor insülin granülllerinde bulunan çinko taşıyıcı proteine karşı gelişmiştir. Hastanın tetkik edilmesi sırasında anti-GAD ve IA-2'ye ek olarak istenmesi, tanı duyarlılığını artırabilmektedir (70, 71). Ayrıca anti-GAD negatif sonuçlanmış kişilerde anti-ZnT8 pozitifliği altta yatmakta olan otoimmün süreç hakkında fikir verebilmektedir (70). Bu testin tek başına pozitif olmasının nadir bir durum olması nedeniyle ve her merkezde erişilebilir olmaması nedeniyle diğer antikorlar ile birlikte değerlendirilmesi daha uygundur (71).

2.1.4.5.2.4. Adacık Hücresi Antikoru (ICA)

Langerhans adacık hücrelerinin sitoplazmasına karşı gelişen antikorlar olup spesifik bir hedefi bulunmamaktadır. Geçmişte Tip 1 diyabet riskini belirlemek için kullanılmıştır. Günümüzde yerini daha özgün testler olan anti-GAD, IA-2 ve ZnT8 gibi antikorlara bırakmıştır (70). Testin standardizasyonu zor olup yorumlanması objektif değildir. Bu nedenle tanı algoritmalarında sınırlı bir yere sahiptir (70).

Bu otoimmün belirteçlerin pozitifliği klinik olarak Tip 2 diyabete benzeyen ancak immün temelli patogeneze sahip bireylerde LADA tanısını destekler (66, 70). Bu testler normal kilolu, otoimmün hastalık öyküsü mevcut olan, oral antidiyabetik ajanlarla yetersiz yanıt veren, genç yaşta başlayan hastalarda ayırıcı tanı maksadıyla kullanılmaktadır. Ayrıca birden fazla oto antikor pozitifliğinin tespit edilmesi hastanın gelecekte insülin ihtiyacının daha kısa bir sürede gelişebileceğini göstermektedir. Örneğin iki veya daha fazla antikoru pozitif olan bireylerde Tip 1 diyabet gelişme riski %90'ın üzerindedir (70). Ancak bazı vakalarda başlangıçta tüm antikorlar negatif olabileceği ya da zamanla negatifleşebileceği bilindiğinden bu testlerin negatif sonuçlanması, otoimmün süreci tamamen dışlamamaktadır. Yine bu testler seçilmiş hasta gruplarında tanıyı netleştirmek amacıyla tercih edilir ve maliyet nedeniyle genel taramada kullanılmaz (70, 71).

2.1.4.5.3. Glikasyon ve Protein Metabolizması Belirteçleri

2.1.4.5.3.1. Fruktozamin

Özellikle albümin gibi bazı serum proteinlerinin glikasyonu sonucu oluşan fruktozamin molekülü, kısa dönemlik glisemik kontrolü değerlendirmede kullanılabilen bir biyokimyasal parametredir. Böbrek yetmezliği, hemoglobinopatiler, hemolitik anemi veya eritropoietin tedavisi gibi eritrosit ömrünü etkileyebilecek bazı HbA1c ölçümünün sağlıklı sonuç veremeyeceği durumlarda kullanılabilir (72). HbA1c'ye kıyasla daha kısa dönemli değişimleri gösterebilir çünkü son 2-3 haftalık ortalama glukoz düzeylerini yansıtmaktadır (72). Klinik yaklaşımda, hastaya verilen tedavi değişikliklerinin erken dönemlerini ve bu tedavilerin etkinliklerini değerlendirmekte, gebelik diyabeti izleniminde ve glukoz düzeylerinde hızlı

dalgalanmalar seyreden hastalarda tercih edilmektedir. Hipoalbüminemiye neden olan nefrotik sendrom, karaciğer hastalığı veya malnütrisyon gibi tablolarda fruktozamin düzeyleri gerçekte olduğundan daha düşük ölçülebileceğinden, testin güvenilirliği, serum protein düzeylerine bağımlı olması nedeniyle bu gibi durumlarda azalabilmektedir (72). Ayrıca bilirubin değerleri ve Askorbik Asit (C vitamini) de sonuçları etkileyebilmektedir. Güncel kılavuzlar HbA1c'nin kullanılamadığı durumlarda tamamlayıcı bir araç olarak fruktozamini kullanmayı önermektedir.

2.1.4.5.3.2. 1,5-Anhidroglukitol (1,5-AG)

Bu molekül glukoz benzeri bir yapıya sahiptir ve postprandiyal hipergliseminin değerlendirilmesinde kullanılabilecek önemli bir biyobelirteçtir. Serum glukoz düzeyinin 180 mg/dL'yi aşması durumunda böbrek tübüllerinde glukoz ile yarışamayacak hale gelir ve idrarla atılır, böylece serum düzeyinde düşüş meydana gelir (73). Bu nedenle 1,5-AG düzeyi, özellikle son 1–2 haftada yaşanan glisemik dalgalanmaları ortaya koyar. Klinik olarak HbA1c'si hedef düzeyde olan ancak postprandiyal hiperglisemi şüphesi bulunan hastalarda kullanılabilir. Ayrıca HbA1c ve fruktozaminin saptayamayacağı kısa süreli glukoz yükselmelerini daha hassas şekilde gösterebilir (73). Yapılan araştırmalar, 1,5-AG düzeylerinin düşük olmasının diyabetik komplikasyon gelişimiyle ilişkili olduğunu ve bu düzeyin iyileştirilmesinin komplikasyon riskini azaltabileceğini göstermiştir (73). Ancak ileri evre kronik böbrek yetmezliğinde 1,5-AG'nin renal geri emilim mekanizması bozulduğundan sonuçların yorumlanması güçleşebilir. Ayrıca, SGLT-2 inhibitörü kullanan hastalarda ilacın yol açtığı glukozüri, 1,5-AG düzeyini düşüreceğinden, bu parametrenin gerçek glisemik durumu yansıtmadığı durumlar oluşabilir. Bu nedenlerle 1,5-AG ölçümü seçilmiş olgularda tamamlayıcı değerlendirme maksadıyla kullanılmaktadır. Yani tüm diyabet hastalarında rutin olarak kullanılmaz. Tanı aracı olarak önerilmemekle birlikte glisemik değişkenliği değerlendirme açısından değerlidir (73).

2.1.4.5.4. Diğer Biyokimyasal ve Moleküler Belirteçler

2.1.4.5.4.1. Lipid Profili

Diyabetle ilişkili metabolik bozuklukların belirlenmesinde önemli bir yer tutmakta olup, diyabet tanısına giden yolda kullanılan bir ölçüt değildir. Diyabetik dislipidemi denilen bu tablo genellikle yüksek Trigliserit, düşük seviyede Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (HDL) ve Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL) molekülünün artışı ile seyretmektedir (74). HDL düşüklüğü ve hipertrigliserideminin metabolik sendromun da kriterleri arasında yer alması, ayrıca dislipidemi tablosunun insülin direncinin bir sonucu olması ve kardiyovasküler risk artışına neden olması nedeniyle diyabet tanısı alan her bireyde lipit profili değerlendirilmeli ve eşlik eden dislipidemi hesaplanarak uygun bir tedavi planlanmalıdır. Lipitlerin laboratuvar ölçümleri, hastanın beslenme durumu, enfeksiyon varlığının olması gibi çeşitli faktörlerden etkilenebileceğinden yalnızca kandan konsantrasyon ölçümlerinin yapılması her zaman tüm kliniği yansıtmamaktadır (74). Ancak yine de diyabet yönetiminde yıllık lipit profili takibi standart bir uygulama haline gelmiştir.

2.1.4.5.4.2. Yüksek Duyarlıklı C-reaktif Protein (hs-CRP)

Subklinik inflamasyonun hassas bir göstergesi olan hs-CRP, Tip 2 diyabetin gelişiminde rol oynadığı düşünülen düşük dereceli kronik inflamasyonun bir göstergesi olarak değerlendirilebilir (75). Yapılan büyük ölçekli çalışmalarda hs-CRP düzeyi yüksek bireylerin diyabet geliştirme riskinin anlamlı biçimde arttığı gösterilmiştir (75). Aynı zamanda kardiyovasküler hastalık riskinin belirlenmesinde de kullanılır ve diyabetik bireylerde kalp damar komplikasyonlarının öngörülmesine değerli bir parametredir. Ancak CRP akut faz reaktanı olduğundan inflamatuar bazı hastalıklar veya enfeksiyon gibi tablolarda yükselebilir ve bu nedenle diyabete özgül bir tanı testi olarak kullanılamaz (75).

2.1.4.5.4.3. HOMA-IR

Açlık kan glukozu ve insülin düzeylerinden hesaplanan HOMA-IR, insülin direncinin değerlendirmesinde kullanılır. Tip 2 diyabetli hastalarda genellikle yüksek

seviyelerde olup insülinin periferik etkisindeki azalmayı yansıtır (65). Klinik uygulamada obezite, metabolik sendrom veya açıklanamayan hiperlipidemi varlığında HOMA-IR hesaplaması yapılabilir. Ancak testin dinamik olmaması, sadece bazal durumu yansıtması ve insülin sekresyonunun ileri evrelerde düşmesi nedeniyle bazı hastalarda yanıltıcı sonuçlara neden olabilir (65).

2.1.4.5.4.4. HLA Doku Tiplemeleri

Otoimmün diyabet ile ilişkili genetik yatkınlığı belirlemede HLA sınıf II alellerinin (özellikle DR3-DQ2 ve DR4-DQ8) rolü önemlidir (74). Bu genotipleri taşıyan bireylerde Tip 1 diyabet riski belirgin olarak artmaktadır. Tip 2 diyabetle böyle bir ilişki gösterilmemiştir. HLA genotiplemesi, araştırma amaçlı projelerde veya Tip 1 diyabet gelişme riski yüksek bireylerde (örneğin birinci derece yakınlarında Tip 1 diyabet bulunan çocuklar) uygulanabilir. Klinik rutinde yaygın kullanılmasa da, atipik diyabet formlarında tanıya yardımcı olabilir. Bununla birlikte, maliyeti yüksek bir testtir ve diyabet gelişimini yalnızca yatkınlık açısından öngörebilir (70).

2.1.4.5.4.5. MODY ve Monogenik Diyabet Testleri

MODY, genellikle genç yaşta başlayan, otoimmün olmayan ve tek gen mutasyonuna bağlı bir diyabet formudur. HNF1A, HNF4A ve GCK gibi genlerdeki mutasyonlarla ilişkilidir ve Tip 1 veya Tip 2 diyabetten ayırt edilmesi gerekir (67). MODY hastalarının antikorları çoğunlukla negatiftir, C-peptit düzeyleri normaldir ve sıklıkla ailede genç yaşta diyabet öyküsü bulunur. Bu bulgular doğrultusunda genetik testler yapılarak tanı doğrulanabilir. Tanının kesinleşmesi, hastaya gereksiz insülin başlanmasının önüne geçebilir ve daha uygun tedavi seçilmesine olanak sağlar. Ancak genetik testlerin yüksek maliyeti ve her merkezde erişilememesi bu uygulamanın yaygınlaşmasını sınırlar (67).

2.1.4.6. Ayırıcı Tanılar

2.1.4.6.1. Tip 1 ve Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 1 diyabet; otoimmün mekanizmalar yoluyla pankreastaki beta hücrelerinin yıkılması sonucu çocukluk veya genç erişkinlik döneminde ortaya çıkar (76). Hastada

aniden başlayan bir poliüri semptomu, ayrıca polidipsi ve kilo kaybı da sık olarak izlenir; ketoasidoz görülme riski fazladır. Tip 1 diyabeti destekleyici GAD65, IA-2 ve ZnT8 gibi adacık hücre antikorları pozitiftir ve tanıda endojen insülin üretimini gösteren C-peptit seviyeleri normal veya yüksek olabilir (76). Hastalar genelde düşük veya normal VKİ'ye sahiptir (76). Tip 2 diyabet ise obezite, dislipidemi ve hipertansiyon gibi metabolik hastalık bulgularıyla birlikte olup, hastalar genelde daha ileri yaştadır (>35 yaş) (76). C-peptit düzeyi açısından; başlangıçta insülin direncine sekonder olarak daha yüksek düzeylerde endojen insülin üretimi nedeniyle Tip 1 diyabete göre daha yüksek C-peptit düzeyleri görülebilir. Tip 2 diyabette otoantikorlar genellikle negatiftir. Ayırıcı tanılarında otoantikorlar ve C-peptit ölçümü daha yol gösterici niteliktedir (76). Örneğin açlık C-peptit <0,2 nmol/L'nin %95-98 sensitivite ile Tip 1 diyabet lehine olduğu, >1,0 nmol/L'nin Tip 2 veya MODY lehine olduğu bildirilmektedir (76).

2.1.4.6.2. LADA

LADA Tip 1 ve Tip 2 diyabet bulgularını aynı tabloda gösterebilecek bir diyabet alt grubu olup, sıklıkla erişkin yaşta gelişen, başlangıçta oral antidiyabetiklere cevap verebilmesine karşın beta hücre rezervi hızla tükenen bir tablodur (77,78). Tip 1 diyabet ile benzer özellik olarak; Tip 2 diyabetiklere göre daha düşük VKİ'ye sahip hastalar görülebilmesi ve en az bir adet pankreas otoaantikorunun pozitif bulunması sayılabilir (77). Tip 2 diyabetiklere benzer özellik olarak ise; insülin direnci bulgularının varlığı, başlangıçta oral antidiyabetiklere klinik yanıt alınması ve daha ileri yaşlarda başlangıç örnek gösterilebilir. LADA hastalarında C-peptit azalışı Tip 2 diyabete göre hızlı, Tip 1 diyabete göre yavaştır (78). Klinikte, 30 yaş üstünde normal VKİ'ye sahip yeni tanı diyabetik bireylerde laboratuvar sonucu olarak otoantikor da saptanması halinde LADA ön planda düşünülür (77). GAD pozitifliği LADA için doğrulayıcı olsa da, negatif olması halinde hastalık ilerleyişi dikkatli bir şekikde izlenmelidir (77). LADA hastaları ilk 6 aylık süreçte genellikle ekzojen insülin replasmanına gerek duymaz ancak hastalığın devam eden sürecinde beta hücrelerinin kaybına bağlı 5 yıl içinde insüline çoğunlukla geçiş gereksinimi doğurmuş olur (78).

2.1.4.6.3. MODY

MODY, monogenik yani tek bir gendeki mutasyonun neden olduğu bir diyabet alt grubudur. Otozomal Dominant kalıtım ile geçiş gösterir. Otoimmün belirteçleri yoktur ve genellikle 25 yaşından önce başlar (67). Hastaların çoğunda insülin direnci bulgusu olmayıp, VKİ düşüktür, bir çoğunda ailesel diyabet öyküsü mevcuttur (67,79). Beta hücre fonksiyonları bu grupta görece olarak korunmuştur. Otoantikor sonuçları negatif beklenir. C-peptit seviyeleri normaldir. Klinik yaklaşımda, çocukluk/adölesan döneminde tanı alıp, ailesinde diyabet öyküsüne sahip 30 yaşın altında otoantikor negatifliği halinde MODY'den şüphelenilmelidir (67). Kesin tanı için genetik test gereklidir. Klinik olarak şüphelenilen bulgulara yönelik mutasyonlar açısından uygun analiz yapılması gereklidir (67). MODY2 GCK mutasyonunda hafif hiperglisemi olurken, MODY3 HNF1A mutasyonunda hastalar hassas bir sülfonilüre yanıtı gösterir (67).

2.1.4.6.4. Diğer Ayırıcı Tanılar

2.1.4.6.4.1. Sekonder Diyabet Tipleri

Sekonder diyabet düşünüldüğünde kronik pankreatit, endokrinopatiler, bazı genetik hastalıklar ve ilaç öyküsü mutlaka değerlendirilmelidir. Pankreas parankim hasarı sonrası gelişen Tip 3c diyabet sıklıkla otoimmün pankreatit veya kronik alkol alımı zemininde gelişim gösterir. Tip 3c diyabet düşünülen vakalarda karın ağrısı, steatore ve malabsorbsiyon gibi ekzojen pankreas yetersizliği bulguları, görüntülemede pankreasta kalsifiye alanlar veya kanal dilatasyonu tipiktir. Diyabetin kronik pankreatit sonrası gelişme oranı yaklaşık %25-80 civarındadır ve başlangıç yaşı genellikle orta yaşlardır (80). Hızlı başlangıçlı hiperglisemi ve kilo kaybı ön planda görülürse pankreas kanserine sekonder diyabet düşünülebilir (80).

2.1.4.6.4.2. Hemokromatozis

Primer hemokromatozis olarak adlandırılan ve pankreasın beta hücrelerinde demir birikimi ile karakterize tabloda bronz renkli cilt görünümü, muayenede hepatomegali saptanması, artrit, laboratuvarda artmış serum ferritin düzeyi ve transferrin satürasyonu izlenebilir. Hastalarda beta hücrelerinde biriken demire bağlı

insülin sekresyonu bozulabilir ve Transferrin satürasyonunun > %45 olması tanıda yol göstericidir (81).

2.1.4.6.4.3. Cushing Sendromu ve Diğer Endokrinopatiler

Artmış kortizol düzeyleri izlenen Cushing sendromunda, insülin direnci gelişimi sonrası hiperglisemi ortaya çıkar. Bu tabloya santral obezite, karın bölgesinde strialar, hipertansiyon ve potasyum düşüklüğü eşlik edebilir. Tanıda idrarda bakılan serbest kortizol düzeyi ve düşük doz deksametazon süpresyon testi kullanılmaktadır Büyüme hormonu fazlalığı görülen Akromegali ve katekolamin artışı ile seyreden Feokromositoma gibi endokrinopatiler de anti-insülin etkileri ile hiperglisemik tablo oluşturabilir (79).

2.1.4.6.4.4. İlaç İlişkili Diyabet

Sekonder diyabete neden olabilecek ilaçların başında glukokortikoid grubu örnek verilebilir. Uzun süreli kullanılmaları halinde belirgin bir glukoz intoleransı tablosu ortaya çıkabilir. İlaçlara başka örnekler vermek gerekirse; Olanzapin gibi bazı atipik antipsikotik ilaçlar, HIV proteaz inhibitörleri, Pentamidin ve Niyasin de insülin salgılanmasını ve etkinliğini bozabilir (79).

2.1.5. Tedavi

2.1.5.1. Tip 1 Diabetes Mellitus Tedavisi

Tip 1 diyabette tedavi temel olarak insülin replasmanı yoluyla yapılır çünkü otoimmün mekanizmalar aracılığıyla beta hücre kaybı sonucu endojen insülin eksiktir. Erişkin hastalarda tedavi hedefinde HbA1c ≤ %7 olarak belirlenir, genç ve sağlıklı hastalarda ise %6-6,5 gibi daha sıkı bir regülasyon hedeflendir. İleri yaşta, eşlik eden ciddi komorbidite varlığında veya hipoglisemi riski altında olan hastalarda %7,5-8,5 gibi daha gevşek bir regülasyon hedeflenir (5, 82, 83). Kan glukozu düzeylerinde belirlenen hedef değerleri olarak da; açlık sırasında 80-130 mg/dL, tokluk sırasında da ≤180 mg/dL hedeflenir (82, 83). HbA1c ile değerlendirmede üç ayda bir ölçüm hedeflenmeli ve takipte aşırı dalgalanmalardan ve hipoglisemiden kaçınılmalıdır (82, 83). Mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları önlemek için Sürekli Glukoz Monitörizasyonu (CGM) ve hedef aralıkta kalma stratejisi olarak bilinen ve glisemik

değişkenliği gösteren ölçütler kullanılarak kısa dönemde etkin kontrol sağlanmalıdır (5, 82).

İnsülin Glarjin veya Degludek gibi uzun etkili bazal insülin analogları ve yemek öncesi kısa ve hızlı etkili İnsülin analogları gibi bazal-bolus insülin rejimi veya İnsülin pompası gibi yoğun insülin tedavisi şeklinde tedavi planlanır (5, 82, 83). Çoklu enjekiyon veya sensör desteği olan insülin pompası ile tedavi verilen Tip 1 diyabetlilerde HbA1c artışı olmaksızın gece görülen hipoglisemi sıklığı azalabilmektedir (82, 83). Farmakolojik tedaviyi destekleyici olarak düzenli karbonhidrat sayımı, günde en az 150 dakika aerobik egzersiz ve diyabetik diyet önerilmelidir (5, 82, 83). Hipogliseminin semptomlarına dair hastaya bilgilendirme yapmak, gereğinde acil glukagon kiti ve keton takibi yapılması önerilir (82, 83)

2.1.5.2. Tip 2 Diabetes Mellitus Tedavisi

Tip 2 diyabette tedavi yaşam tarzı değişiklikleri ve ilaçlarla regüle edilir. Kan glukozu düzeylerini düşürmede temel basamak yaşam tarzı değişikliğidir. Diyet önerilerek ilk 6ayda %5-10 vücut ağırlığında azalma hedefi belirlenir, karbonhidrat sayımı ve sınırlı yağlı diyet programı ile günde ≥ 150 dk aktivite önerilir (5, 82, 83). Bu önlemler ile kilo, kan glukozu ve insülin direnci iyileştirilmeye çalışılır ve diyabetin progresyonu geciktirilir (5, 82, 83).

Farmakoterapiye Başlangıç: Yaşam tarzı değişikliği yetersiz olursa metformin genellikle ilk olarak tercih edilir (5, 82-84). Glukoza duyarlılığı artırma üzerinden etkinliği olan metformin, hipoglisemi riski düşük olması ve kardiyovasküler yararları bulunması ile dikkat çeker (82, 83). Metformin dozu HbA1c <%7 hedefine ulaşılamaması halinde artırılır veya ikinci bir antidiyabetik ajan eklemesi yapılabilir. İlk tanıda HbA1c ≥ %7,5-8 aralığında ise veya ilk tanıdan 3 ay kadar bir süre sonra hedefe ulaşılamadıysa çift ajanlı tedavi, İlk tanıda HbA1c %9 ve üzeri saptanırsa veya olgu ciddi bir hiperglisemi tablosu içerisinde ise üçlü tedavi veya insülin kombinasyonu düşünülebilir (5, 82, 83).

Bireyselleştirilmiş Açıdan İkinci Basamak Tedavi Seçimleri:

• Metformin: Hipoglisemi riski nadir olması ve kardiyovasküler riski azaltıcı özellikleri ile uygun vakalarda birinci basamak tedavi ajanı olarak düşünülebilmektedir (5, 82, 83).

• Sodyum-Glukoz Bağlantılı Taşıyıcı 2 (SGLT-2) İnhibitörleri (Gliflozinler): Öncelikli olarak tercih edilmesi düşünülen durumlar kalp yetmezliği, diyabetik böbrek hastalığı ve aterosklerotik kalp hastalığı durumlarıdır. Hem kardiyak ve renal protektif özellikleri olması gibi etkileri mevcuttur (5, 82, 83). Ketoasidoz riski ve üriner sistem enfeksiyonları açısından hasta bilgilendirilmelidir.

• GLP-1 Reseptör Agonistleri (Dulaglutid, Liraglutid, Semaglutid, Tirzepatid): kardiyovasküler hastalık riski taşıyan ve obezitesi bulunan vakalarda tercih edilebilecek seçenekler arasındadır (5, 82, 83). Oral ve enjeksiyona uygun formları bulunmaktadır. Belirgin kilo kaybı sağlamaları, glisemik kontrol etkilerinin yanısıra önemlidir (82, 83).

• DPP-4 inhibitörleri: Kilo artışı yapmaması, hipoglisemi riskinin minimalize oluşu ve iyi tolere edilebilir olması gibi avantajları mevcuttur. Hafif-orta hiperglisemik tabloda tercih edilebilir. (82, 83).

• Sulfonilüre ve Glitazonlar (TZD): TZD'ler insülin duyarlılığını artırarak etkinlik gösterir fakat kalça kırıkları ve ödem gibi yan etkileri dezavantajları olarak sayılabilir. Hipoglisemi ve kilo aldırıcı risklerinin yanında etkinliklerinin yüksek oluşu, kılavuzlarda öncelikli tercih açısından önerilebilmektedir (5, 82, 83).

• İnsülin Tedavisi: Monoterapiyle veya birden fazla sayıda oral antidiyabetik ajan ile hedefe ulaşılamamış veya ilk tanıda HbA1c değeri %10-11 ve üzeri saptanmış, belirgin semptomatik hastalarda tedaviye insülin eklenebilmektedir (5, 82, 83). Yaşlı hastalarda başlangıçta bazal insülin analogları tercih edilir ve gerekli görülmesi halinde yemek öncesi hızlı etkili insülin ile kombine edilebilir. Kısa sürede ciddi hiperglisemi tablosuna girmiş veya diyabetik ketoasidoz tablosu içindeki hastalarda hemen insülin başlanmalıdır (82, 83).

Güncel kılavuzlar, tedavi seçerken, hastada ilerleyen dönemde görülebilecek komplikasyonların riskine ve eşlik eden komorbiditelere göre yaklaşımda

bulunulmasını önerir (5, 82, 83). Örnek olarak; kalp yetmezliği veya kronik böbrek hasarı varlığında SGLT-2 inhibitörleri tercih edilebilir (82, 83). Yüksek riskli Tip 2 diyabetik hastalarda veya kardiyovasküler hastalık öyküsü bulunan kişilerde yine SGLT-2 inhibitörleri veya GLP-1 agonistleri tercih edilebilir (82, 83). Sadece glisemik kontrol değil, kilo kontrolü ile kardiyoprotektif etkileri açısından da ön plana alınabilir.

2.1.5.3. Diğer Diyabet Tiplerinde Tedavi

LADA: Yetişkin Tip 1,5 diyabet olarak da adlandırılan, geç başlangıçlı ve otoimmün kökenli olan LADA tablosunda beta hücre kaynakları kademeli bir şekilde tükenir. Başlangıçta Tip 2 diyabet ile karışabilir, ancak beta hücre fonksiyonu azaldıkça insülin gereksinimi açığa çıkmaya başlar ki, Uluslarası olarak uzmanların görüş birliğine vardığı bir şekilde LADA hastalarında olabilecek en erken dönemde insülin tedavisi başlanmasının hastalık progresyonunu yavaşlattığı bildirilir (77, 85). Sülfonilüre grubu önerilmez nedeni ise beta hücrelerini hızla yıpratarak insülin ihtiyacını erkene çeker (85). Ayrıca uygun olgularda metformin, DPP-4 inhibitörleri ve TZD grubu da tercih edilebilir (77, 85). GLP-1 grubunun da glisemik regülasyonu olumlu yönde etkilediği yönünde veriler gösterilmiştir (85).

MODY: Monogenik genetik mutasyonlara bağlı olarak MODY alt tipleri ortaya çıkmaktadır. MODY2 (GCK mutasyonu) hastalarında genellikle hafif bir hiperglisemi tablosu olup , gebelik dışında genellikle tedavisiz takip edilir (86). HNF1A ce HNF4A mutasyonu saptanan hastalarda ise genellikle beta hücreleri duyarlılığı azalmıştır; bu nedenle düşük doz sülfonilüre tedavisi ile etkili bir glisemik kontrol sağlanabilir (86). Diğer MODY tiplerinde ise tedavi, genetik alt tipe göre belirlenir; bazı olgularda oral ajanlar yeterli olurken, bazılarında insülin tedavisi gerekebilir (86). Bu nedenle MODY tanısı alan bireylerde tedavi yaklaşımı mutlaka moleküler tanıya göre kararlaştırılmalıdır.

2.1.5.4 Tedavi Kararının Bireyselleştirilmesi

Tüm diyabet tiplerinde tedavi hedefleri hastanın yaşı, eşlik eden hastalıkları, yaşam beklentisi ve hipoglisemi riskine göre kişiselleştirilmelidir. Genç ve uzun yaşam beklentili bireylerde HbA1c hedefi genellikle %6–6.5 iken, ileri yaşta veya ciddi komorbiditesi olan hastalarda hedef % 7.5–8 veya üzerine çıkarılabilir (5, 82, 83, 84). Ayrıca tedavi seçiminde hastanın kardiyovasküler ve renal riski, kilo durumu,

tedaviye uyum potansiyeli, maliyet ve tercihleri göz önüne alınmalıdır (5, 82, 83). Örneğin, tekrarlayan hipoglisemi öyküsü olan yaşlı bireylerde insülin dozları artırılmamalı, bunun yerine hipoglisemi riski düşük ajanlar (SGLT-2 inhibitörleri, DPP-4 inhibitörleri gibi) tercih edilmelidir (82, 83). Takiplerde, tedavi hedeflerine ulaşılmadığı durumlarda 3–6 ay aralıklarla yeniden değerlendirme yapılmalı ve tedavi protokolü buna göre güncellenmelidir (5, 83).

Özetle, tip 1 diyabette yoğun insülin tedavisi (çoklu doz veya pompa), tip 2 diyabette ise yaşam tarzı değişikliği ile birlikte aşamalı farmakoterapi prensibi uygulanmaktadır. Metformin, tip 2 diyabetli bireyler için genellikle ilk basamak ilaçtır. SGLT-2 inhibitörleri ve GLP-1 agonistleri kardiyovasküler ve renal riski yüksek hastalarda öncelikli tercih edilirken, LADA'da erken insülin tedavisi önerilmektedir. MODY hastalarında ise genetik tanıya uygun farmakoterapi uygulanır. Tüm tedavi kararları glisemik hedefler, komplikasyon riski, hasta beklentisi ve komorbiditeler dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir (5, 77, 82-86).

2.1.6. Diyabetin Komplikasyonları ve HbA1c'nin Önemi

Uzun dönemli hipeglisemiye sekonder olarak hastalarda çeşitli end-organ hasarına yol açan Diabates Mellitus, bazı komplikasyonların gelişimine neden olur. Kan glukozunun uzun süreli olarak ve sürekli yüksek seviyede seyretmesi küçük ve büyük çaplı damarlarda yapısal ve fonksiyonel bozukluklara neden olarak; mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları doğurur. Mikrovasküler komplikasyonlar böbrek, retina ve periferik sinirlerin vasküler yapılarında hasar sonucu gelişirken, makrovasküler komplikasyonlar büyük arterlerde gelişen ateroskleroz ile ilişkili hasarı ifade eder ve kardiyovasküler hastalıklar örnek olarak verilebilir. Söz konusu komplikasyonlar Tip 1 ve Tip 2 DM hastalarında görülebilir ve morbidite ile mortaliteye neden olur. Komplikasyonların ortaya çıkma riski glisemik kontrol seviyesi ve diyabet süresi ile sıkı ilişki altındadır (87). Komplikasyonların gelişiminin yavaşlatılması, hatta önlenebilmesi açısından hipertansiyon ve dislipidemi gibi ek risk faktörlerinin kontrol altında tutulması ve sıkı bir glisemik kontrol sağlanması önemlidir (5).

2.1.6.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar

Diabetes Mellitus'un küçük damar yapılarında gösterdiği hasar sonucunda oluşan organ bozuklukları mikrovasküler komplikasyonlar adı altında toplanabilir. Retina, periferik sinirler ve böbreklerin kapiller yapılarında meydana gelen değişiklikler; uzun süreli hiperglisemi sonrası oluşan İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGE)'nin birikimi, poliol yolunun aktivasyonu, oksidatif stres ve endotel disfonksiyonu gibi mekanizmalar sonrası meydana gelir. Sonuçta kan dolaşımında bozulma ve söz konusu dokuların perfüzyonundaki aksama ile sonuçlanan bir tablo ortaya çıkar ki, diyabetik retinopati, nefropati ve nöropati denilen durumlar görülür. Bu komplikasyonların gelişme ihtimalleri glisemik kontrol açısından yetersiz kalınmış vakalarda ve diyabet hastalığının süresine göre belirgin bir ilişkiyle yükselir (5, 87). Tip 1 diyabet tanısıyla takip edilmekte olan olgularda 15-20 yıl içerisinde farklı derecede retinopatiler saptanmaktadır (88).

2.1.6.1.1. Diyabetik Retinopati

Retina dokusunun dolaşım sisteminin uzun süreli hipergliseminin etkileri sonucu hasar görmesiyle ortaya çıkan diyabete özgü bir komplikasyondur. Karakteristik olarak, retinal kapiller yapıların duvarında kalınlaşma, kanama odakları, mikroanevrizmatik oluşumlar ile iskemi gelişimi gözlenir. Diğer komplikasyonlarda olduğu gibi, diyabetin süresi ve kan şekeri regülasyonunun derecesi ile yakından ilişkilidir. Dislipidemi gibi ek risk faktörleri de riski artırıcı etki sağlar (87, 88). Gelişmiş ülkelerde, 20-74 yaş aralığında sonradan edinilmiş körlük nedenleri içinde diyabetik retinopati ilk sırada yer almaktadır (89). Non-proliferatif evre ile başlar sonrasında proliferatif evreye geçer. Başlangıçta non-proliferatif evrede retina içinde hemorajiler, mikroanevrizmalar ve sert yapıda eksüdalar izlenir. İlerledikçe proliferatif evreye geçiş olur retinal iskemi odaklarına sekonder olarak neovaskülarizasyon görülür. Ortaya çıkan yeni damarlar eskilerine göre daha hassas olup, vitreal kanamalara ve gelişen fibrotik dokuya bağlı traksiyonel retina dekolmanına yol açar. Sonuçta ciddi oranda görmede kayıp beklenir. Diyabetik retinopatinin körlük açısından en sık nedeni maküla ödemidir ki herhangi bir evrede gelişebilmektedir.

Sıklık ve Tarama: Tip 1 diyabette tanıdan itibaren 5 yıllık süreçte retinopati görülme riski belirgin hale gelir. Bu nedenle ilk tanıdan yaklaşık olarak 3-5 yıllık bir süreç sonra göz dibi muayenesi önerilir, sonrasında da yıllık takip ile devam edilmelidir (5, 88). Tip 2 diyabetli hastalarda ise retinopati, diyabet tanısı anında bile mevcut olabileceğinden tanı konunca göz muayenesi yapılmalı ve bulgu yoksa dahi düzenli aralıklarla (genellikle yılda bir) tarama sürdürülmelidir (88). Retinopatiye erken tanı konduysa, görme kaybı riskini azaltmak için, vitreus içine Anti-Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (anti-VEGF) enjeksiyonları ve lazer fotokoagülasyon gibi tedavi seçenekleri düşünülebilir. Yine de en etkili yaklaşımın glisemik kontrolün hedefte olması, kan basıncı ve lipid profilinin kontrol altında tutulması olduğu bilinmektedir (5, 88). Nitekim, agresif glisemik kontrol sonucu diyabetik retinopati ortaya çıkma riskinin belirgin bir şekilde azaldığı ve ortaya çıktıysa da ilerlemesinin yavaşladığı yapılan çalışmalar sonrası kanıtlanmıştır (87). DCCT çalışmasında Tip 1 diyabetik hastalarda agresif kan glukozu kontrolü sonucu retinopati ortaya çıkması ve ilerlemesinde %50'den fazla azalma gösterilmiştir (90). Benzer şekilde yapılan başka çalışmalar sonucunda Tip 2 diyabet için de riskin anlamlı derecede azaldığı görülmüştür (87). Eşlik eden hipertansiyon varlığında kan basıncının <140/90 mmHg düzeylerinde hedeflenir (87, 88).

2.1.6.1.2. Diyabetik Nefropati

Böbreklerin filtrasyon yapmakla görevli glomerüllerde ve böbrek dolaşım sisteminde meydana gelen hasar sonucu diyabetik nefropati gelişir. Karakteristik olarak, glomerüler bazal membranda kalınlaşma, Kimmelstiel-Wilson lezyonları olarak adlandırılan nodüler glomerüloskleroz ve mezengial yapılarda genişleme izlenir (91). Önceleri mikroalbuminüri sonrasında makroalbuminüri ile seyreden persistan albuminüri, hipertansiyon ve azalmış Glomerüler Filtrasyon hızı (GFR) ile kendini göstermektedir. Tip 1 diyabetik vakaların %30'u, Tip 2 diyabetiklerin ise %40 kadarında hastalık süreçlerinde kendini gösterebilen bir komplikasyondur (91). Küresel olarak son dönem böbrek yetmezliği nedenlerinde başı diyabetik böbrek hastalığı çekmektedir (91). Yapılan çalışmalar sonucunda, diyabet süresi 15 yılı geçtiğinde ve glisemik regülasyon hedefin altında kaldığında özellikle Tip 1 diyabetik hastalarda nefropati gelişme riski ciddi oranda artmaktadır (87, 88).

Evreleri ve Klinik Seyri İlk klinik bulgu genellikle mikroalbuminüridir (30-300 mg/gün albuminüri). Genellikle yıllar içinde sinsi bir progresyon gösterir ve erken evrede glomerüler hiperfiltrasyon görülür. Gerekli tedbirler alınmazsa, makroalbuminüriye (>300 mg/gün albuminüri) ilerleme gösterebilir. GFR'de izlenen düşüş, kronik böbrek hasarının progrese olduğunu ifade eder. Diyabetik nefropati evre 5 kronik böbrek hasarı olarak sınıflandırılan son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyebilir ve bu dönemde GFR<15 ml/dk'dır. Bu aşamadan sonra hemodiyaliz veya böbrek nakli gibi renal replasman tedavilerine ihtiyaç doğar (91). Küresel olarak son dönem böbrek yetmezliği nedenlerinde diyabet, en büyük bölümü oluşturur (91).

Önleme ve Tarama: Tip 1 diyabet vakalarında ilk tanıdan 5 yıl sonra yıllık olarak idrarda albümin/kreatinin oranı ile taramaya başlanması önerilmektedir. Tip 2 diyabet vakalarında ise tanı anında ilk taramayı yapıp, sonrasında da her yıl düzenli olarak devam edilmesi önerilir (5). Kreatinin takipleri ve GFR hesaplaması da keza yılda bir yapılmalıdır (5). Retinopati eşlik etme ihtimali yüksektir bu nedenşe mikroalbuminüri saptanan hastalarda göz dibi muayenesi sıklığı da artırılabilir (88, 91). Hipertansiyonu etkili bir şekilde tedavi ederek kan basıncının kontrol altına alınması glomerüller içindeki basıncı azaltarak albuminüriyi ve GFR düşüş hızını azaltır (91). Nefropati gelişme riski taşıyan diyabetik hastalarda kan basıncı hedefi <140/90 mmHg'dır. Eğer hastanın proteinürisi mevcutsa hedef <130/80 mmHg olarak belirlenir (5, 88). Bu hastalarda antihipertansif tedavide renal protektif etkisi olduğu bilinen Anjiotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) İnhibitörleri veya Anjiotensin Reseptör Blokörleri (ARB) tercih edilir ki, albuminüri ilerlemesini geciktirici etkileri bulunur (5, 87). Tip 2 diyabetik vakalarda yapılan UKPDS çalışması, HbA1c seviyesinde meydana gelen her %1 düşüş sonrası, herhangi bir mikrovasküler komplikasyonda yaklaşık %35 azalma olduğunu ortaya koymuştur (87). Sonuç olarak kan glukozunun, kan basıncının, lipid profilinin hedefte tutulması ve düzenli tarama programlarına uyulması diyabetik nefropatinin önlenmesini mümkün kılar (5, 88, 91).

2.1.6.1.3. Diyabetik Nöropati

Otonom ve periferik sinir sisteminde diyabetin yol açtığı bir hasarın meydana gelmesidir. Sinir liflerinde meydana gelen hasar sonucu çeşitli klinik bulgular ile gidebilir. Diyabetik nöropatinin en sık klinik bulgusu olan ve genellikle eldiven-çorap tarzında el ve ayaklarda başlayıp proksimale doğru ilerleyen, yanma, karıncalanma, uyuşma gibi ve özellikle geceleri artan şiddetli ağrılar ile kendini gösteren Distal simetrik sensörimotor polinöropati izlenir (92). İlerleyen zamanda propriosepsiyonda kayıp ve reflekslerde azalma sonucu denge kaybı, kas güçsüzlüğü ve ataksik yürüme gelişebilir (92). Olguların yaklaşık yarısı semptom vermemektedir bu nedenle hastada şikayet olmasa bile sinir iletiminde bozukluk mevcut olabilmektedir (92). Haliyle, nöropati taramasının önemi ortadadır çünkü bu olgularda özellikle ayak koruma önlemleri almadıklarında ciddi yaralanmalar baş gösterebilir. Tekrarlayan ayak yaraları, Charcot artropatisi ve enfeksiyonlar gibi durumlar gelişebilir (92). Periferik yapılardaki duyu kaybı bahsedilen patolojilere zemin hazırlayan bir tabloya neden olur. Küresel olarak diyabetik kişilerde alt ekstremite ampütasyonu görülme olasılığı, non-diyabetik bireylere oranla 10 kat fazladır ve bu durum diyabeti travma hariç alt ekstremite amputasyonlarının en önemli nedeni yapmaktadır (92).

Diğer Nöropati Tipleri ve Sınıflandırılması: Diyabetik nöropatilerin; otonom nöropati, proksimal motor nöropati ve kranyal nöropati gibi alt tipleri bulunmaktadır. Farklı sinir lifi gruplarında tutulum yapmaları nedeniyle bu şekilde alt gruplara ayrılmışlardır. Otonom nöropati; diyabetin gastrointestinal sistemde gastroparezi ve diyabetik ishal, genitoüriner sistemde erektil disfonksiyon ve atonik mesane, kalp damar sisteminde istirahat taşikardisi, ortostatik hipotansiyon gibi tablolara neden olan alt tipidir. Örnek olarak kardiyovasküler sistemi etkileyerek sessiz miyokard iskemisi ve egzersiz toleransında düşme gibi yaşam kalitesini etkileyebilecek tablolara yol açabilir (92). Diyabetik nöropatinin diğer formları arasında kraniyal nöropatiler (ör. Diyabete bağlı 3. Kraniyal sinir felci), proksimal motor nöropati (diyabetik amyotrofi) ve diyabetik radikülopleksopati (ör. Bruns-Garland sendromu) sayılabilir (92). Bu tablolar genelde akut veya subakut başlangıçlı, ağrılı ve asimetrik güçsüzlük ile karakterizedir (92).

Tedavi ve Önleme: Diyabetik nöropatinin progresyonunu yavaşlatmak için en önemli önlem sıkı bir kan şekeri regülasyonudur ancak bu tablonun tamamen geri döndürülebilir bir tedavisi bulunmamaktadır (87, 90). DCCT ve UKPDS yaptığı çalışmalar ile bunu kanıtlamıştır (87, 90). Tip 1 diyabetli vakalarda periferik nöropatinin yoğun insülin alan bireylerde, diğer tedavi yöntemlerine göre %60 oranında daha az görüldüğü DCCT çalışmasında gösterilmiştir. Diyabetin diğer komplikasyonlarında olduğu gibi dislipidemi veya diyabete eşlik edebilecek diğer metabolik bozukluklar da nöropati gelişime katkı sağlamaktadır (87). Nöropati saptandıktan sonra koruyucu önlemler adı altında; düzenli ayak muayenesi, yaralanmalardan korunma eğitimleri, uygun ayakkabı seçiminin öneminin anlatılması ve günlük ayak bakım alışkanlıkları edinilmesi konusunda hastalar teşvik edilmelidir (92). Semptomatik tedavi olarak Pregabalin, Gabapentin ve Duloksetin gibi etkinliği kanıtlanmış farmakolojik ajanlar bulunmaktadır (92). Erektil disfonksiyon için Fosfodiesteraz-5 inhibitörleri, gastroparezi için prokinetik etkili ajanlar ve ortostatik hipotansiyon için Midodrin gibi hasarın bulunduğu ilgili alana yönelik tedavi seçimleri de planlanabilir (92). Sinir hasarını geri döndürmek mümkün olmayacağından, diyabetik nöropatide primer koruma stratejileri halen en önemli yaklaşım olarak yerini korumaktadır (87, 92).

2.1.6.2. Makrovasküler Komplikasyonlar

Büyük arteriyel yapıların diyabetik tabloya sekonder olarak aterosklerotik değişimler geçirmesiyle ortaya çıkan kalp-damar sistemini ilgilendiren diyabetik komplikasyonlar grubudur. Uzun süreli yüksek kan glukozuna bağlı vasküler sistemde endotel yapısında meydana gelen disfonksiyon, inflamasyon ve eşlik eden lipoprotein anormallikleri hızlı bir şekilde ateroskleroza neden olur. Damar sisteminde meydana gelen bu patolojilere bağlı olarak, Koroner Arter Hastalığı (KAH), periferik arter hastalığı ve serebrovasküler olaylar sağlıklı popülasyona göre çok daha fazla oranda meydana gelir. Yapılan çalışmalara göre, kardiyovasküler olay riski diyabetli bireylerde 2-4 kat (93), inme riski 1,5-2 kat (94) fazladır. Diyabet sürecinin uzaması da riski artırır (94). Bu nedenle diyabet, miyokard infarktüsü ve inme gibi ciddi vasküler olaylar için eşdeğer risk faktörü olarak kabul edilir. Diyabete bağlı makrovasküler komplikasyonlar, hastalığın en önemli mortalite ve morbidite

nedenidir; Tip 2 diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalıklar tüm ölüm nedenlerinin yaklaşık %50'sini oluşturur (95).

2.1.6.2.1. Kardiyovasküler Hastalıklar

KAH gelişme riski diyabetik hastalarda belirgin bir şekilde artmıştır. Koroner damarlarda meydana gelen ateroskleroz sonucu gelişen miyokard enfarktüsü (MI), diyabetli bireylerde daha sık ve daha erken yaşlarda meydana gelir. Diyabetin damar sistemi üzerindeki etkisi o kadar belirgindir ki, KAH öyküsü olmayan bir diyabetli hastanın MI riski, daha önce kalp krizi geçirmiş diyabetik olmayan biriyle neredeyse eşdeğer bulunmuştur (95). Diyabetli hastalarda miyokard enfarktüsüne bağlı ölüm oranları da yüksektir; örneğin kadın diyabet hastalarında MI'ne bağlı ölüm riski diyabeti olmayan kadınlardan 2–4 kat fazladır (95).

Diyabet, aynı zamanda kalp yetersizliği gelişiminde de bağımsız bir risk faktörüdür. Kronik hiperglisemi ve insülin direncinin miyokard üzerinde oluşturduğu diyabetik kardiyomiyopati tablosu, KAH olmasa bile kalp yetersizliğine zemin hazırlayabilir. Büyük kohort çalışmalar, yeni tanı almış Tip 2 diyabetli hastalarda kalp yetersizliği gelişme riskinin diyabetli olmayan olgulara göre 2–4 kat fazla olduğunu ortaya koymuştur (96). Diyabetli bireylerde kalp yetersizliği geliştiğinde prognoz genellikle daha kötüdür ve mortalite oranları yüksektir (96).

Patogenez ve risk faktörleri**:** Diyabette makrovasküler hasarın temelinde endotel hasarı, kronik inflamasyon ve dislipidemi yatmaktadır. Yüksek kan şekeri, damar endotelinde nitrik oksit üretimini azaltır ve pro-inflamatuar sitokinlerin salınımını artırarak aterogenez sürecini hızlandırır (95). Diyabetli bireylerde sıklıkla görülen hipertansiyon, obezite ve aterojenik dislipidemi (yüksek trigliserid, düşük HDL ve artmış LDL düzeyleri) de ateroskleroz sürecine katkıda bulunur. Bu nedenle Tip 2 diyabet genellikle metabolik sendromun bir parçası olarak kardiyovasküler riski artırıcı bir rol oynar (95). Diyabetik hastalarda ateroskleroz genellikle diffüz ve birden fazla damarı tutan özellikte olup, koroner arterlerin yanı sıra karotis ve periferik arterlerde de yaygın plak oluşumu şeklinde kendini gösterir.

Klinik Seyir: Sessiz iskemi olarak da adlandırılabilecek, tipik bir göğüs ağrısı olmaksızın gelişen KAH tablosu, diyabetik hastalarda görülebilmektedir. Semptom oluşmamasının nedeni olarak diyabetik nöropati nedeniyle gelişen otonomik disfonksiyon gösterilebilir (92). Bu nedenle diyabet tanısı almış ve kardiyak muayene sırasında nefes darlığı veya efor kapasitesinde düşüş tarifleyen hastalarda KAH açısından dikkatli olunmalıdır. Akut koroner sendrom gelişen bir bireyde, diyabet varlığında mortalite oranları ve komplikasyon görülme riski daha fazladır (95).

Hasta Yönetimi ve Önleme: Diyabete bağlı kardiyovasküler komplikasyon riskini azaltmak için çok yönlü risk faktörü kontrolü gereklidir. Sadece kan şekeri kontrolü değil, aynı zamanda kan basıncı ve lipid düzeylerinin de agresif yönetimi önem taşır. Yapılan klinik çalışmalar sonucunda agresif glisemik kontrol sonucu mikrovasküler komplikasyon gelişiminde belirgin azalma olduğu kanıtlanmıştır ancak makrovasküler sonuçlar üzerindeki etkisinin daha kısıtlı ve uzun vadede ortaya çıktığı gösterilmiştir (87, 90). Bu nedenle kardiyovasküler riskin azaltılmasında diyabetik tedavinin yanında ek bazı tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Hedef tansiyon olan <140/90 mmHg için antihipertansif ACE-inh, ARB, kalsiyum kanal blokörleri veya tiyazid diüretikleri kullanılabilir ve gereğinde hedef tansiyon <130/80 mmHg eşiğine çekilebilir. LDL kolesterol düzeyinin yüksek riskli diyabetiklerde <70 mg/dL altına çekilecek şekilde statin tedavisi ile desteklenmesi ve sekonder koruma açısından asetil salisilik asit ile antitrombotik tedavi sağlanması büyük önem taşır (5). Yapılan çalışmalara göre ek risk faktörü mevcut olan Tip 2 diyabetik hastalarda statin tedavisi eklenmesinin majör kardiyovasküler olayları anlamlı ölçüde azalttığı gösterilmiştir (5). Ayrıca son yıllarda geliştirilen SGLT-2 inhibitörleri ve GLP-1 reseptör agonistleri gibi bazı antihiperglisemik ilaçlar, kan şekeri kontrolünün ötesinde direkt kardiyoprotektif etkiler göstererek diyabetli hastalarda kardiyovasküler olay riskini azaltmıştır (5, 87). ADA ve Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) kılavuzları kardiyovasküler aterosklerotik hastalığı bulunan ve yüksek riskli grupta olan diyabetli hastalarda bu ajanların tedaviye eklenmesini önerir (5). Sonuç olarak, diyabete bağlı gelişen kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesinde bütüncül ve hedefe yönelik yaklaşım: glisemik regülasyon, kan basıncı ve lipid profilinin düzenlenmesi ve diyet, egzersiz, sigara bırakma gibi yaşam tarzı değişikliğidir (5).

2.1.6.2.2. Serebrovasküler Hastalık

Uzun süredir diyabet hastalığı varlığı mevcut olup kötü glisemik kontrol altında olan hastalarda inme riski yaklaşık olarak 1,5-2 kat daha yüksektir (94). Diyabet yaşı yüksek olan ve glisemik kontrolü kötü seyreden hastalarda serebrovasküler olay gelişme riski artmaktadır (94). Diyabete bağlı ateroskleroz karotis arterlerinde hızlandığı için, diyabetik hastalarda iskemik inme (beyin damarının aterosklerotik plak veya trombüsle tıkanması) daha sık gözlenir. Ayrıca diyabetik bireylerde atriyal fibrilasyon gibi kardiyoembolik inme risk faktörleri de daha yüksek oranda bulunabilir (94).

İnme geçiren hastaların klinik takiplerinde sonuçlar genellikle diyabetik hastalarda daha kötüdür. Çünkü hiperglisemi, inme sırasında beyin dokusunda görülen hasarı artıran bir faktör olarak kötü anlamda katkı sağlamaktadır; beyin ödemi ve nörolojik açıdan kötüleşme riskinin bu grupta daha çok olduğu gözlenmiştir (94). İnme sonrası dönemde de enfeksiyon gibi komplikasyonlar ile fiziksel ve fonksiyonel bağımlılık gelişme ihtimali diyabetik grupta daha yüksek olarak görülmektedir. Ayrıca diyabet varlığı, inme geçirmiş bireyin yaşamının ilerleyen dönemlerinde tekrar inme geçirme riskini de artırmaktadır (94).

Önleme: Kan glukoz düzeylerinin kontrol altına alınmasının yanısıra kan basıncının hedef aralığında (<140/90 mmHg ve gereğinde <130/80 mmHg) tutulması, LDL<70 mg/dL hedeflenerek yüksek riskli hastalarda statin ile sıkı lipid profili kontrolü sağlanması ve sigaranın bıraktırılması temel önlemlerdir (5). Kardiyoembolik inme riskini artırıcı Atriyal Fibrilasyon gibi ek bir risk faktörü mevcudiyetinde antikoagülan tedavi düşünülebilir. Sekonder profilaksi olarak inme geçirmiş olan hastalarda antitrombotik tedavi (genellikle asetil salisilik asit veya klopidogrel) ve gerektiğinde karotis endarterektomisi gibi girişimler uygulanır. Glisemik kontrolün iyileştirilmesinin doğrudan inme insidansını ne ölçüde azalttığı tam olarak net olmamakla birlikte, genel metabolik kontrolün sağlanması vasküler komplikasyonlara bütüncül yaklaşımın bir parçasıdır (94). Öte yandan, bazı çalışmalar Pioglitazon ve GLP-1 agonistlerinin (örneğin Liraglutid), diyabetik hastalarda inme riskini azaltabildiğini göstermiştir; bu etkilerin glisemik kontrolden bağımsız pleotropik mekanizmalarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (5, 95).

2.1.6.2.3. Periferik Arter Hastalığı

Makrovasküler komplikasyonlar arasında olan Periferik Arter Hastalığı (PAH), özellikle bacak arterleri başta olmak üzere büyük arterlerin diyabetik süreç sonrası aterosklerotik mekanizmalar ile daralması veya tıkanması sonucu ekstremitelerin dolaşımında bozulma meydana gelmesi ile seyreden bir tablodur. Diyabetik olgularda PAH görülme sıklığı sağlıklı popülasyona göre belirgin olarak artmıştır (95). Araştırmalar, Tip 2 diyabetli hastalarda PAH prevalansının %15 ile %40 arasında değişebildiğini, bu oranın diyabeti olmayanlara kıyasla çok daha yüksek olduğunu bildirmektedir (87). Diyabet süresi uzadıkça ve özellikle eşlik eden hipertansiyon, sigara kullanımı ve hiperlipidemi gibi risk faktörleri varsa PAH gelişme ihtimali artar (5,87).

Diyabetik hastalarda görülen PAH tablosunda, yürümekle bacakta izlenen ağrı ve kramp gelişmesinin dinlenme ile geçmesi olarak bilinen Kladikasyo İntermittens her zaman tipik bir bulgu olmayabilir. Bu duruma diyabetik nöropati sonucu azalan ağrı hissi neden olabilir. Bu nedenle diyabetik hastaların hastane vizitinde düzenli aralıklarla dorsalis pedis ve tibialis posterior arterlerinin nabız muayeneleri ve gerekirse ayak bileği-kol indeksi (ABI) ölçümü ile PAH açısından tarama yapılması önerilir (87). Uluslarası kılavuzların önerisine göre, 50 yaş üzeri olup, 10 yıldan uzun süredir diyabet ile takip edilen olgularda PAH açısından tarama yapmak gerekir (5).

Diyabet hastanında görülen PAH tablosunda, alt ekstremite kan akımının ciddi oranda azalmasına neden olan ve genellikle diz altı seviyesindeki damarları tutan yaygın, çok katmanlı darlıklar mevcuttur. Doğabilecek en ciddi sonuç kritik ekstremite iskemisi ve buna bağlı ayak ülserleri ve gangren gelişimidir (87). Diyabetik nöropati ile birleşen periferik arter hastalığı, ayakta iyileşmeyen yaralar ve enfeksiyon riskini katlayarak diyabetik ayak sendromu denilen klinik tabloya yol açar. Diyabet, dünyada non-travmatik alt ekstremite ampütasyonlarının büyük kısmından sorumludur; Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre non-travmatik bacak ampütasyonlarının yaklaşık %60–80'i diyabetik hastalarda yapılmaktadır (87).

Tedavi ve Önleme Stratejileri: Diyabetik hastalarda PAH gelişimini önlemek veya ilerlemesini yavaşlatmak için risk faktörlerine yönelik agresif yaklaşım gereklidir (5, 87). Sigara ile PAH riski ciddi düzeyde arttığı için sigaranın mutlaka bırakılması

önerilmektedir. Kan şekeri kontrolü kadar kolesterol yönetimi de kritik olup, tüm diyabetik PAH hastalarında yüksek yoğunluklu statin tedavisi endikedir (5). PAH olan diyabetik hastalarda kan basıncı kontrol altında tutulmalıdır (5). (diyabetik hastalarda hedef kan basıncı <130/80 mmHg'dir). Yürüyüş egzersizleri, klaudikasyo mesafesini artırmaya yardımcı olabilir ve yeni kollateral damar gelişimini stimüle edebilir. İlerlemiş PAH durumlarında endovasküler girişimler (anjiyoplasti, stent) veya cerrahi revaskülarizasyon (bypass ameliyatları) gerekebilir. Diyabetik ayak bakımı ile multidisipliner yaklaşımlar (endokrinolog, kalp-damar cerrahı, ortopedist ve yara bakım uzmanı iş birliği) ampütasyon oranlarını azaltmada etkilidir (5, 87). Sonuç olarak periferik arter hastalığı, diyabetik hastaların yaşam kalitesini ve yaşam süresini etkileyen ciddi bir komplikasyondur ve etkin bir şekilde önlenip tedavi edilmesi için diyabet yönetiminin ayrılmaz bir parçası olmalıdır (5, 87).

2.1.6.3. Glisemik Kontrol ile Komplikasyon Önlenmesinde HbA1c Rolü

HbA1c, eritrositlerin yapısından bulunan hemoglobinin glikoza bağlanmış formu olan glikozile hemoglobin olarak da bilinen bir laboratuvar ölçüm parametresidir. Bireyin son 2-3 aylık dönemdeki ortalama kan glukozu seviyelerini yansıtır. Bu nedenle diyabet yönetiminde glisemik regülasyonun en önemli göstergelerinden biri olarak kullanılır. Takipte kullanıldığı gibi, diyabetin tanısında da yaygın bir şekilde kullanılmakta olup, %6,5 ve üzerinde bir düzeyde saptanması diyabetin tanı kriterlerinden birini oluşturmaktadır (5, 97).

2.1.6.4. Glisemik Hedefler ve HbA1c

Diyabet yönetiminde ve tedavisindeki temel hedef, kan glukozu düzeylerini normal veya normale yakın düzeylerde tutarak akut komplikasyonların önüne geçmek ve kronik komplikasyonların gelişim riskini azaltmaktır. Uzun dönem glisemik durumu göstermesi nedeniyle hasta bazında tedavi hedeflerinin takibinde de kullanılabilir. Uluslararası diyabet kılavuzları, çoğu diyabetli yetişkin için HbA1c hedefinin <%7 (53 mmol/mol) olmasını önermektedir (5 ,88). Bu değerin altında tutulması hem Tip 1 hem Tip 2 diyabetlilerde özellikle mikrovasküler komplikasyonların gelişim riskini azaltır (6, 12).

Bunun yanında, glisemik hedefler her hasta için bireysel düzeyde olmalıdır (5, 88). Uzun yaşam beklentisine sahip, genç, hipoglisemi riski düşük ve komorbiditesi bulunmayan vakalarda hedef aralığı <%6,5 olarak belirlenebilir. Ancak yaşlı, uzun diyabet süresine sahip, hipoglisemi açısından farkındalığı azalmış ciddi komorbiditeleri mevcut olan vakalarda <%8,0 gibi daha esnek hedefler belirlenebilir (5). ADA'nın 2023 Diyabet Tedavi Standartları, bireyselleştirilmiş hedeflerin belirlenmesinde diyabet süresi, yaş, yaşam beklentisi, eşlik eden kardiyovasküler hastalıklar ve ileri mikrovasküler komplikasyonların varlığı, hipoglisemi farkındalığı ve hastanın tedaviye uyumu gibi faktörlerin göz önüne alınmasını önermektedir (5). Bu bağlamda, genç yaşta bir Tip 1 diyabetli için <%6,5 gibi daha sıkı bir glisemik hedef seçilebilirken; ileri yaşta, kalp hastalığı öykülü bir Tip 2 diyabetli için <%8,0 gibi daha rahat bir hedef belirlenmesi güvenilir ve uygun olabilir. Burada hasta ile birlikte ortak karar yaklaşımı sergilemek ve hastanın takiplerine göre yeniden değerlendirmeler yapmak önemlidir (5, 88).

Yoğun glisemik kontrol stratejilerinin özellikle mikrovasküler komplikasyonları önlemede çok etkili olduğu kanıtlanmıştır. HbA1c değerindeki her bir puanlık düşüşün, retinopati, nefropati ve nöropati riskinde belirgin azalmalar sağladığı bildirilmiştir; örneğin, HbA1c'yi ~%9'dan ~%7 seviyesine indiren tedavilerle mikrovasküler risklerde ~%40–50 azalma sağlanabilmektedir (87, 90). Buna karşılık, makrovasküler komplikasyonlar için glisemik kontrolün yararı daha uzun dönemde ortaya çıkar; bu nedenle kardiyovasküler risk faktörlerinin kapsamlı yönetimiyle birlikte ele alınmalıdır (5, 87, 93). DCCT/EDIC ve UKPDS'ın uzun dönem takip çalışmaları, erken dönemde iyi glisemik kontrol sağlamış hastaların ileriki yıllarda kardiyovasküler olaylar yönünden daha düşük risklerde olduğunu (metabolik bellek etkisi) ortaya koymuştur (90).

Sonuç olarak, uygun şekilde belirlenmiş bir HbA1c hedefi doğrultusunda sıkı glisemik kontrol sağlamak, diyabet yönetiminin temel taşıdır ve komplikasyonların önlenmesinde kritik rol oynar (5, 87).

2.1.6.5. HbA1c Testinin Yorumlanması

Test sonucu % ile ifade edilir ve bireyin ortalama glisemik durumunu gösterir. Kabaca %6,0 değerinde HbA1c yaklaşık 126 mg/dL'lik bir ortalama plazma glukozuna karşılık gelir. HbA1c %7,0 yaklaşık 154 mg/dL, %8,0 ise yaklaşık 183 mg/dL ortalama glukoz düzeyi olarak ilişkilendirilebilir. Bu ilişki A1c Türevi Ortalama Glukoz (ADAG) çalışması sonucu tanımlanmıştır (5). Bu yüzden HbA1c düzeyleri hastanın son aylardaki glisemik kontrolunun bir özeti niteliğinde değerlendirilir. Örneğin, HbA1c değeri %9 olan bir hastanın ortalama kan şekeri yaklaşık olarak 210-215 mg/dL düzeylerindedir ve bu değerler hedef aralıkların oldukça üzerindedir (5, 97).

Tedavi etkinliğini değerlendirme ve hasta uyumunun kontrolü açısından da kullanılmaktadır. ADA ve Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) gibi önde gelen kılavıuzlar, diyabet tanılı bireyin glisemik durumunu yılda en az iki sefer HbA1c ölçümü ile değerlendirmeyi, eğer hastada hedeften sapma veya tedavi değişikliği söz konusu ise ölçümün üç ayda bir sıklığında tekrarlanmasını önermektedir (5, 88).

HbA1c'nin yorumlanmasında, son 2–4 haftalık dönem ölçüme daha fazla katkı yapar; eritrositlerin ömrü ortalama olarak 120 gün olsa da, yeni oluşan hücrelerin daha kısa süreli glukoz maruziyetine bağlı olarak son haftaların glisemik profili HbA1c sonucuna daha fazla oranda yansımaktadır (5). Bu yüzden, ölçüme yakın dönemde yaşanmış olan glisemik dalgalanmalar tetkik sonucuna etki edebilir. Örnek verilecek olursa, son bir aylık süreçte kan glukozu düzeylerinde belirgin artış olmuşsa HbA1c düzeyi beklenenden yüksek, son haftalarda sık hipoglisemi atakları yaşanmışsa HbA1c değeri beklenenden düşük ölçlebilir (5). Ancak HbA1c'nin ani dalgalanmaları yansıtmayıp ortalama glisemik durumu göstermesi nedeniyle günlük kan şekeri ölçümü takipleri veya CGM verileriyle birlikte değerlendirilmesi önerilir (5).

Klinik olarak, HbA1c değerinin hedef aralıkta olması (genellikle <%7) iyi bir uzun dönem glisemik kontrol göstergesi kabul edilir ve bu hastalarda mikrovasküler komplikasyonların gelişme riski anlamlı düzeyde düşer (87, 90). Yüksek HbA1c değerleri (örneğin %9'un üzeri), diyabetin yeterince kontrol altında olmadığını ve retinopati, nefropati, nöropati gibi komplikasyon risklerinin arttığını gösterir (5, 87).

Ancak HbA1c'nin de tek başına yeterli olmadığı durumlar olabilir. Örneğin HbA1c'si hedefte olan ancak sık hipoglisemi yaşayan bir hastada bu kontrol "sorunsuz" sayılmaz. Özellikle gece hipoglisemileri veya fark edilmeyen düşük glukoz atakları, glisemik kontrolü olumsuz yönde etkileyebilir (5, 90). Bu nedenle, HbA1c değeri yorumlanırken mutlaka hastanın bireysel klinik durumu, kan şekeri izlem kayıtları ve varsa CGM verileriyle birlikte bütüncül bir değerlendirme yapılmalıdır (5, 93).

2.1.6.6. HbA1c Testinin Sınırlılıkları

Her ne kadar HbA1c diyabet yönetiminde vazgeçilmez bir gösterge olsa da, bazı durumlarda hata payı olabileceği unutulmamalıdır. HbA1c ölçümü, eritrositlerin glikoza maruz kalma süresine bağlı olduğundan, eritrosit ömrünü etkileyen bazı durumlar test sonucunu etkileyebilir (5):

Hemoglobinopatiler, Hemolitik Anemi veya Kan Kaybı: Eritrositlerin ömrünün kısaldığı orak hücreli anemi, Glikoz 6-fosfat Dehidrogenaz (G6PD) eksikliği, akut kanama durumları veya kronik hemolitik anemi gibi tablolarda genç eritrositlerin kanda görülme oranı artış gösterir. Eritrositlerin glukoza maruziyet süresi azalacağından HbA1c beklenen değerinden daha düşük çıkabilir (5). Benzer bir şekilde, demir, B12 vitamini veya folik asit replasmanı sonrasında da eritropoezin hızlanması sonucu HbA1c geçici olarak düşüş gösterebilir (5).

Demir Eksikliği Anemisi ve Vitamin Eksiklikleri: Eritropoezin yavaşlamasına neden olan demir, B12 veya folik asit eksikliği durumlarında, yaşam süresi uzayan eritrositlerin glukoza maruziyet süresi artacağından glikozillenmelerinde de artış beklenir sonuçta HbA1c beklenenden yüksek çıkabilir (5).

Kronik Böbrek Hasarı: Son dönem böbrek yetmezliği döneminde olup hemodiyaliz ile takip edilen hastalarda HbA1c sonuçları güvenilir olmayabilir. Bu bireylerde mevcut olan üremik tablo nedeniyle hemoglobinin karbamilasyonu gibi etkenler ölçümü etkileyerek HbA1c sonucunu yalancı yüksek gösterebilir, öte yandan hemodiyalize bağlı hematolojik değişiklikler nedeniyle bazen de beklenenden düşük çıkabilmektedir (5, 91).

Gebelik: Gebelerde eritrosit yaşam süresi ortalama 90 gün olup, kısalmıştır. Hemodilüsyon varlığı da düşünülecek olursa HbA1c düzeyinin fizyolojik olarak bir miktar düşük saptanması beklenir ve gerçek glisemik düzeyi tam olarak yansıtmayabilir (5).

Hemoglobin Varyantları: Anormal hemoglobin formları varlığında veya HbS, HbC taşıyıcılığı gibi bazı hemoglobinopatilerde HbA1c doğru ölçülemeyebilir. Bu durumlarda Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı (NGSP) sertifikası olan ölçüm metodları tercih edilmeli veya alternatif tetkiklere yönelinmelidir.

Bu gibi durumlarda, HbA1c ölçümüne alternatif olarak Fruktozamin veya glikozile albümin ölçümü veya CGM gibi tamamlayıcı glisemik göstergelerin kullanılması düşünülebilir.

2.2. VANİN-1 MOLEKÜLÜ

2.2.1. Yapısal Özellikleri ve Biyolojik İşlevleri

Vanin-1 (VNN1) molekülü, Glikozil fosfatidil inositol (GPI) aracılığıyla membrana bağlı bir protein olup, Panteteinaz aktivitesine sahip bir ektoenzimdir (6). Vanin ailesinin bir üyesidir; insan genomunda VNN1 ve buna yüksek benzerlik gösteren VNN2 foksiyonel panteteinazlar olarak yer alırken, VNN3 bölgesi kısmen transkribe olan bir psödogen olarak tanımlanmıştır (6). Vanin-1 proteini, nitrilaz ailesine ait bir enzimatik gruba sahiptir ve üç boyutlu yapısı bu nitrilaz bölgesi ile ek bir taban alanı içerdiğini ortaya koymuştur (98). GPI ile bağlantılı olması nedeniyle hücre yüzeyine tutunmaktadır ancak çözünebilir formda izoformları da saptanmıştır (98).

2.2.2. Genetik Düzenlenmesi

Vanin-1 gen transkripsiyonu çeşitli faktörler ile kontrol edilir. Örneğin VNN1, karaciğer peroksizom proliferatör-aktive reseptör alfa (PPARα) hedef genlerinden biridir; Fibrat sınıfı PPARα agonistleri VNN1 ekspresyonunu uyarırken, PPARα yokluğunda karaciğerde VNN1 ifadesi belirgin bir şekilde azalır (99). Ayrıca VNN1 promotörü PPARγ koaktivatör 1 alfa (PGC-1α) ve HNF-4α gibi metabolik

düzenleyiciler tarafından aktive edilebilir (99). Bu düzenleme mekanizmaları, VNN1'in özellikle açlık veya insülin direnci durumlarında indüklenmesini açıklamaktadır (99).

2.2.3. Dokulardaki Ekspresyonu ve Dağılımı

Vanin-1 mRNA ve protein seviyeleri, başta metabolik fonksiyonları yüksek organlar olmak üzere geniş bir doku yelpazesinde yüksektir. İnsan doku ekspresyon profillerinde VNN1 mRNA'sı özellikle karaciğer, ince bağırsak (özellikle duodenum ve jejunum), böbrek, ayrıca akciğer, dalak, kanda (nötrofiller) ve deri gibi dokularda yoğun olarak saptanmıştır (6). Fare modellerinde de böbrek, bağırsak ve karaciğer Vanin-1 ekspresyonunun en yüksek olduğu dokular olarak raporlanmıştır (6). Vanin-1'in başlıca dokulara dağılımı:

- Karaciğer, ince bağırsak ve böbrek: Koenzim A dönüşümünün yüksek olduğu bu dokularda VNN1 ekspresyonu en üst seviyededir (6).
- Akciğer ve Dalak: Hem insan hem de fare modellerinde yüksek VNN1 mRNA seviyesi saptanmıştır (6).
- Kan Hücreleri: VNN2'ye kıyasla VNN1 kanda daha düşük düzeyde olsa da nötrofillerde anlamlı ekspresyon gözlenir (6).

2.2.4. Fizyolojik İşlevleri

Vanin-1'in temel biyokimyasal işlevi Pantetein hidrolizidir. Vanin-1, koenzim A'nın yıkım ürünü olan Pantetein molekülündeki amid bağına özgü olarak etki ederek iki adet ürün oluşturur: Pantotenik asit (B5 vitamini, koenzim A öncüsü) ve Sisteamin (6). Böylece Vanin-1, koenzim A biyosentezinde kritik bir geri dönüşüm basamağını gerçekleştirir; bu da enerji metabolizmasında ve yağ asidi sentezinde önemli bir rol oynar (6). Pantotenik asit geri dönüşümü koenzim A sentezini destekleyerek lipid metabolizmasını düzenlerken, Sisteamin ise hücre içi redoks dengesine etki eder. Sisteamin düşük konsantrasyonlarda Sistein ile komplekse girerek Glutatyon sentezine katkıda bulunur; yüksek konsantrasyonda ise Glutatyon Peroksidaz aktivitesini inhibe ederek redoks homeostazını değiştirir (6). Bu etkilerle Vanin-1, oksidatif stres yolağında da rol almış olur (100). Vanin-1 molekülünün, hem inflamatuvar yanıt

süreçlerinde hem de oksidatif streste etkili olduğu çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir (6,100). Ayrıca Vanin-1'in immün hücre göçü ve inflamasyonun düzenlenmesindeki dolaylı görevleri de araştırılmaktadır (6). Özetle Vanin-1, Panteteinaz aktivitesi ile lipid ve enerji metabolizması ile oksidatif stres ve iltihabi sinyal mekanizmalarını birbirine bağlamakta rol alan çok yönlü bir düzenleyicidir (6,100).

Vanin-1, bağırsak epitellerinde PPAR-γ'yı baskılayarak inflamatuar mediatör üretimine yol açar (100). Ayrıca kronik inflamatuar süreç varlığında aşırı Vanin-1 ekspresyonu patolojik etkilere katkıda bulunabilir (100).

2.2.5. Metabolik Süreçlerdeki Rolleri ve Hastalık İlişkisi

Vanin-1'in metabolik düzenlemedeki önemi giderek artan bir biçimde ortaya konmuştur. Karaciğerde yağ ve glukoz metabolizmasının zorlandığı durumlarda VNN1 ekspresyonu artar. Örneğin açlıkta veya insülin direnci olan farelerde karaciğerde VNN1 indüklenmekte ve bunun sonucunda glukoneogenik genlerin ekspresyonu yükselmektedir (99). Siyu Chen ve arkadaşları 2014 yılında, VNN1'in Akt sinyal yolakları üzerinden glukoneogenezi aktive ettiğini göstererek aşırı VNN1'in hiperglisemiye yol açabileceğini rapor etmişlerdir (99). Başka bir çalışmada, Vanin-1 geninin farede yüksek yağlı diyete bağlı obezite ve diyabet modellerinde aktifleştiği, VNN1 yokluğunun ise insülin duyarlılığını hafifçe artırdığı tespit edilmiştir (101). Bu bulgular, Vanin-1'in metabolik sendrom patofizyolojisinde yer alabileceğini düşündürmektedir. Bunların ötesinde, VNN1'in PGC-1α/HNF-4α gibi transkripsiyon faktörlerinin kontrolünde açlık/enerji dengesi programlarına entegre olduğu, PPARα aracılı lipid metabolizması düzenlemesinde de rolü olduğu gösterilmiştir (99). Bu yönleriyle VNN1, hem aşırı yağ yüklenmesi hem de glikoz üretimi gibi metabolik yollarda düzenleyici bir faktör olarak işlev görür. Dolayısıyla Vanin-1'in metabolik hastalıkların (diyabet, obezite, karaciğer steatozu, metabolik sendrom vb.) gelişiminde etkili olabileceği, Vanin-1 aşırı aktivitesinin bu durumları agreve edebileceği öne sürülmüştür (99,101).

İnflamatuvar süreçlerle ilişkisi açısından Vanin-1; özellikle bağırsak kaynaklı kronik inflamasyon modellerinde pro-inflamatuar olarak önemli rol oynamaktadır. Vanin-1, bağırsak epitelindeki PPAR-γ aktivitesini bloke ederek iltihabi mediatör

sentezine izin verir ve bu durum inflamasyonun şiddetlenmesine katkıda bulunur (100). İnflamatuar bağırsak hastalığı (özellikle ülseratif kolit) hastalarında bağırsak dokusunda VNN1 mRNA seviyesi yüzlerce katına kadar yükselmiş bulunmuştur (100). Benzer şekilde, fare çalışmalarında VNN1'e ait genin yokluğu, hayvanları kolit gelişimine karşı korumuştur dolayısıyla bu bulgu Vanin-1'in inflamatuar yanıtı şiddetlendirdiğine işaret etmektedir (100). Ayrıca Vanin-1 ve ürünlerinin sistemik inflamasyon, fibrozis veya otoimmünite süreçlerine etkileri de araştırılmaktadır. Örneğin bazı çalışmalar, Vanin-1/Panteteinaz eksikliğinin fibrozis, vasküler hasar ve oksidatif streste azalmaya yol açtığını göstermiştir (100).

Vanin-1'in hastalıklarla ilişkisi bunlarla sınırlı değildir. Kronik böbrek hastalığı ve hipertansiyon gibi durumlarda idrar veya plazma Vanin-1 seviyelerinde artışlar rapor edilmiştir. Örneğin, hipertansif hastalarda idrar Vanin-1 yüksekliğinin düşmüş GFR ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (100). Bu nedenle akut veya kronik böbrek hasarında Vanin-1'in bir biyobelirteç olarak değerlendirilebileceği öne sürülmüştür (100). Benzer şekilde, bazı kanser çalışmaları Vanin-1'in tümör mikroçevresinde ve sistemik doku homeostazında rol oynayabileceğine işaret etmektedir (100). Genel olarak Vanin-1'in hem oksidatif stresi hem de inflamasyonu düzenleyen ve bu yollarla çeşitli metabolik ile kronik hastalıklarda rol alan çok işlevli bir protein olduğu kabul edilmektedir (6, 99-101).

2.2.6. Potansiyel Biyobelirteç ve Terapötik Hedef Olarak Önemi

Vanin-1'in doku hasarı ve metabolik bozukluklarda düzenlendiğinin gösterilmesi, onu biyobelirteç ve terapödik hedef olarak değerli kılmaktadır. Klinik çalışmalarda idrar veya plazmadaki Vanin-1 seviyesi, erken böbrek hasarını tespit edebilen bir gösterge olarak önerilmiştir. Örneğin, üreter obstrüksiyonu veya nefrotoksik ilaç hasarına bağlı böbrek yaralanmalarında Vanin-1 ekspresyonu yükselmektedir (100). Benzer şekilde, metabolik sendrom, diyabet veya inflamatuar bağırsak hastalıkları gibi durumlarda artmış Vanin-1 düzeyleri, hastalık şiddeti veya aktivitesi ile ilişkili bulunabilmektedir (100).

Terapötik açıdan Vanin-1 inhibitörleri üzerinde çalışmalar mevcuttur. Örneğin Schalkwijk ve arkadaşları tarafından geliştirilen RR6 adlı Ubikinon analoğu, Vanin-1'in Panteteinaz aktivitesini bloke eden bir bileşiktir (102). Deneysel modellerde RR6

kullanımı plazma Vanin-1 aktivitesini tamamen inhibe etmektedir, ancak kısa süreli tedavilerde glukoz metabolizması ve insülin duyarlılığında belirgin düzelme oluşturamamıştır (101, 102). Yine de, Vanin-1 inhibitörleri inflamasyon modellerinde umut vaat etmektedir. VNN1 inhibitörleri inflamatuar bağırsak hastalıklarının tedavisinde yeni stratejiler sunabilir (102). Güncel literatürde Vanin-1'in çok yollu patolojilerde biyobelirteç ve hedef olarak kullanımı yoğun şekilde tartışılmaktadır; Vanin-1'in glukoz ve lipid metabolizması, Glutatyon/Sisteamin yolu ve oksidatif stres ilişkili sinyallere etki ettiği düşünüldüğünden, kronik hastalıkların tedavisi açısından stratejik önemi olduğu kabul edilmektedir (6, 99, 100).

Sonuç olarak, Vanin-1 GPI bağlantılı bir Panteteinaz ektoenzimi olarak koenzim A metabolizması, lipid/glukoz metabolizması ve redoks-homoestaz yollarını entegre eden çok yönlü bir regülatördür (6). Dokulardaki geniş dağılımı ve ürünlerinin antioksidan özellikleri nedeniyle hem fizyolojik hem patolojik süreçlerde kilit roller üstlenir. Metabolik sendrom, inflamasyon ve oksidatif stres bağlantılı çok sayıda modelde Vanin-1 aktivitesinin değişmesi, bu molekülü biyobelirteç olarak önemli kılmaktadır (6, 100, 101). Gelecekte Vanin-1 inhibitörlerinin ve titre edici faktörlerinin incelenmesi, metabolik hastalıklar ile inflamatuar durumların tedavisinde yenilikçi yaklaşımlar sağlayabilir (100, 101).

2.3. DİYABET VE VANİN-1 İLİŞKİSİ

Glukoz homeostazı düzenlenmesinde yeni bir faktör olarak ele alınan Vanin-1, karaciğer, böbrek ve bağırsak gibi metabolik organlarda yüksek ekspresyona sahiptir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, Vanin-1'in hem Tip 1 hem de Tip 2 diyabet patofizyolojisinde önemli etkileri ortaya konmuştur.

2.3.1. Tip 1 ve Tip 2 Diabetes Mellitus ve Vanin-1

Tip 1 diyabette beta hücre ölümüne yol açan otoimmün süreçlerde Vanin-1 koruyucu bir rol oynar. Roisin-Bouffay ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, Vanin-1 yetersizliğinin; Streptozosin ile indüklenen beta hücre ölümünü artırdığı, ve farelerde Tip 1 diyabetin şiddetlendiği gösterilmiştir (103). Bu etki büyük ölçüde Vanin-1'in Sisteamin üretimi yoluyla beta hücrelerini oksidatif stresten koruma

kabiliyetiyle ilişkilendirilmiştir. Sonuç olarak, Vanin-1'in beta hücrelerini koruyucu bir faktör olarak Tip 1 diyabet gelişimini yavaşlattığı öne sürülmektedir.

Tip 2 diyabette ise esas olarak insülin direnci ve karaciğerde artan glukoz üretimi ön plandadır. Klinik araştırmalarda Tip 2 diyabetli hastalarda plazma ve idrarda Vanin-1 düzeylerinin yükseldiği görülmüştür (104). Örneğin yeni tanı Tip 2 diyabet hastalarında serum Vanin-1'in sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğu, Vanin-1'in HOMA-IR, bel çevresi, vücut kitle indeksi ve açlık insülin düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (104). Ayrıca, obezite ve insülin direnci modellerinde Vanin-1 aktivitesinin arttığı rapor edilmiştir (105). Özetle Tip 1 ve Tip 2 diyabette Vanin-1 regülasyonunun farklı olduğu; Tip 1'de beta hücre koruyuculuğu, Tip 2'de ise metabolik disfonksiyonla ilişkili yükseldiği görülmektedir.

2.3.2. Vanin-1 Sinyal Yolları ve Mekanizmaları

Vanin-1, başta karaciğer olmak üzere birçok dokuda glukoz ve lipid metabolizmasını düzenleyen çok sayıda yolağı etkiler. İnsülin-Akt yolunu regüle ederek glukoneogenezi kontrol eder; yüksek düzeyde VNN1, aşırı glikoz üretimine ve hiperglisemiye neden olabilir (99).

Lipid metabolizmasında da Vanin-1 önemli rol oynar. Karaciğerde PPAR-α agonistleri Vanin-1 ekspresyonunu güçlü şekilde uyarır (106). Gerçekten de, Vanin-1 yokluğunun (Vanin-1$^{-/-}$ farelerde) açlık sonrası hepatik trigliserid birikimini artırdığı, Vanin-1 aktivitesinin inhibisyonunun ise benzer şekilde karaciğerde yağlanma artışına yol açtığı gösterilmiştir (106). Bu veriler, Vanin-1'in karaciğerde yağ homeostazını korumada görev aldığını ortaya koymaktadır.

Vanin-1 ayrıca PPAR-γ sinyalleşmesiyle de etkileşim içindedir. Bartucci ve arkadaşları, Vanin-1'in PPAR-γ mRNA seviyelerini düzenlediğini ve Vanin-1'in bulunmasının PPAR-γ'nın nükleer translokasyonunu engellediğini göstermiştir (6). PPAR-γ normalde enerji depolama ve anti-inflamatuar yanıtlarla ilişkilidir; Vanin-1'in bu yoldaki modülatör etkisi, Adipokin sentezi ve inflamasyonu etkileyebilir. Ayrıca, Vanin-1 ürünlerinden Sisteamin'in glikoliz ve redoks dengesi üzerinde etkileri vardır: Sisteamin glikolizi sınırlarken, pantotenik asit artmış laktat salınımıyla ilişkilendirilmiştir (6). Tüm bu etkiler, Vanin-1'in hücre içi enerji ve antioksidan mekanizmalar üzerinde geniş kapsamlı bir rol oynadığını düşündürmektedir.

2.3.3. Diyabetik Komplikasyonlar ve Vanin-1

Vanin-1, diyabetin kronik komplikasyonlarında da rol oynamaktadır. Diyabetik nefropatide yapılan çalışmalarda Vanin-1'in artışı vurgulanmıştır. Streptozotosinle indüklenen Tip 1 diyabetik nefropati modelinde renal Vanin-1 protein düzeylerinin belirgin şekilde yükseldiği gösterilmiştir (107). Benzer şekilde, Tip 1 diyabetli makroalbüminürik hastaların idrar havuzlarında Vanin-1 artışı gözlenmiş, ancak bireysel hasta idrar örneklerinde yüksek değişkenlik bildirilmiştir (107). Gerçekten de, Vanin-1'in böbrek tübül hücrelerinde antioksidan tepkimeleri tetiklediği ve kronik böbrek hasarı belirteçleriyle ilişkilendirildiği bildirilmiştir (107). Bu bulgular, Vanin-1'in diyabetik böbrek hasarının moleküler mekanizmalarına katkı sağlayabileceğini işaret eder.

Hepatik düzeyde, Tip 2 diyabette sık görülen non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının patogenezinde Vanin-1'in rolü bulunmaktadır. Vanin-1 eksikliği açlıkta karaciğerde trigliserid birikimini artırmaktadır (106); bu, diyabetik karaciğerde lipid birikiminin şiddetlenmesine yol açabilir. Ek olarak, Vanin-1 ürünlerinden Sisteamin'in antioksidan etkileri, yağlı karaciğerde oksidatif stres yanıtını modüle edebilir. Bu veriler Vanin-1'in non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının ilerleyişinde katkı sağlayan bir unsur olabileceğini düşündürmektedir (6, 106).

Kardiyovasküler sistemde Vanin-1'in etkileri de dikkat çekicidir. Deneysel çalışmalarda Vanin-1'in ateroskleroza katkısı ortaya konmuştur. Apolipoprotein E geninin her iki alelinin de işlevsiz olduğu farelerde Vanin-1'in aşırı ekspresyonu, plazma trigliserid ve LDL seviyelerini artırmış, HDL'yi azaltmış ve inflamatuar sitokin üretimini yükseltmiştir; bunun sonucunda aorttaki aterosklerotik plak oluşumu belirgin şekilde artmıştır (108). Klinik çalışmalarda da yüksek plazma Vanin-1 düzeyleri koroner arter hastalığının varlığı ve şiddetiyle ilişkilendirilmiştir (109). Özetle, Vanin-1 hem hücresel inflamasyonu hem de vasküler plak progresyonunu teşvik eden bir faktör olarak diyabetik kardiyovasküler komplikasyonların patogenezine katkıda bulunur (108, 109).

2.3.4. Vanin-1'in Biyobelirteç Olarak Kullanımı

Vanin-1, hem Tip 1 hem Tip 2 diyabet patogenezinde kritik bir rol oynayan çok işlevli bir moleküldür. Tip 1 diyabette beta hücrelerini oksidatif stresten koruyarak hastalık ilerleyişini yavaşlatan koruyucu bir faktör olarak işlev görürken, Tip 2 diyabette insülin direnci ve glukoneogenezi artırarak metabolik disfonksiyona katkıda bulunur (99, 103, 104). Vanin-1'in bu etkileri esas olarak Akt ve PPAR sinyal yolları üzerinden gerçekleşmekte olup, metabolik ve oksidatif stres ile inflamasyon yanıtları vasıtasıyla diyabetik komplikasyonları da etkiler (6, 99, 106, 108). Bu çok yönlü etkiler Vanin-1'i diyabetin hem patogenezinde hem de ilerleyişinde kilit bir düzenleyici haline getirir. Bu nedenle Vanin-1'in tedavi hedefi veya tanı/prognoz biyobelirteci olabilme potansiyelinin aydınlatılması önemli olacaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL

Bu araştırma, 08/01/2025 tarihinde Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi klinik araştırmalar ve etik kurulu toplantısında alınan 2025.01.269 sayılı izin ile gerçekleştirilmiştir.

Çalışma tek merkezli, ulusal, prospektif, vaka kontrol ve ilaç dışı bir klinik araştırmadır.

3.2. ARAŞTIRMA ÖRNEKLEMİ

Tek merkezli prospektif olarak tasarlanan bu çalışma, karşılaştırmalı bir gözlemsel araştırma olarak planlanmıştır. Çalışmaya 01.01.2025-01.07.2025 tarihleri arasında Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniklerine başvuran Tip 2 Diabetes Mellitus tanılı hastalar ve sağlıklı gönüllüler alınmıştır.

Diyabetik hasta grubu hastanenin İç Hastalıkları Polikliniklerinde takip edilen, diyabet tanısı almış ve glisemik kontrol amacıyla tedavi gören bireylerden oluşmuştur. Kontrol grubunda ise hastanede yapılmış sağlık kontrollerinde çalışmamız için belirtilen dışlama kriterlerine sahip olmayan, diyabet tanısı olmayan gönüllüler dahil edilmiştir.

Araştırma kapsamında her iki grupta yer alan bireylerden: yaş, cinsiyet, diyabetle ilişkili klinik veriler ile hastanın diyabet takip ve tedavisi ile ilgili poliklinikten rutin bakılan parametrelerden dışlama ve dahil etme kriterleri ile ilişkili verilerine bakılmış olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Araştırmada diyabetik hasta ve kontrol grubu bireylerinin kan Vanin-1 düzeyleri ölçülerek gruplar arasında karşılaştırılmış ve bu biyobelirtecin glisemik kontrol ile ilişkisi analiz edilmiştir.

Dahil edilme kriterleri:

- 18-85 yaş arası bireyler,
- Vücut Kitle İndeksi 30'un altında olan bireyler,

- Diyabet grubu için, daha önce diyabet tanısı almış ve en az son 3 aydır oral antidiyabetik ilaç veya insülin kullanan hastalar,
- Kontrol grubu için, HbA1c düzeyi %5.7'nin altında olan ve diyabet öyküsü bulunmayan bireyler,
- Çalışmaya katılmaya gönüllü olan ve bilgilendirilmiş onam formunu imzalayan kişiler

Dışlama Kriterleri:

- Gebe veya emziren kadınlar
- Diyabet dışında ciddi kronik veya inflamatuvar hastalık öyküsü olan bireyler (örneğin kanser, ileri evre kalp yetmezliği)
- Karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan bireyler
- Serum Vanin-1 düzeylerini etkileyecek immunsüpresif ilaç olan takrolimus ve siklosporin; anti-inflamatuvar ilaç olan kortikosteroidler (prednizolon, metilprednizolon gibi) ve non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (ibuprofen, diklofenak, naproksen gibi); antioksidan özellik gösteren n-asetilsistein, vitamin E ve vitamin C gibi preparatları kullananlar

Çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan hastalara ve sağlıklı kontrol gurubunda yer alan bireylere yapılacak çalışmanın içeriği hakkında bilgi verildi ve katılımcılardan bilgilendirilmiş gönüllü olur onam formu alındı. Olguların yaş, cinsiyet, boy, kilo, alkol ve sigara kullanımı bilgileri, komorbid hastalıkları ve kullandığı ilaçlar not edildi. Vücut kitle indeksi hesaplanırken birimi kilogram olarak vücut ağırlığının, birimi metre olarak boy uzunluğunun karesine bölünmesi şeklinde hesaplandı ve kg/m² cinsinden hesaplandı. Hastanın başvurusu anında, geliş şikayetine yönelik istenmiş olan Glukoz, Platelet, Nötrofil, Lenfosit, Hemoglobin, MPV, Üre, Kreatinin, ALT, AST, Trigliserit, LDL, HDL, Total Kolesterol ve CRP gibi laboratuvar değerlerinin sonuçları not edildi.

3.3. SERUM ÖRNEKLERİNİN TOPLANMASI VE VANİN-1 ANALİZİ

Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm bireylerden en az 8 saatlik açlık sonrası sabah saat 8:00 – 9:00 arasında antekubital venden bir adet sarı kapaklı jelli tüpe kan örneği alındı ve kısa bir süre içinde 4000 rpm hızda 20 dakika süre ile santrifüj edildi. Toplanan serum her hasta için ayrı olarak yenisi kullanılmış bir mikropipet aracılığı ile ependorf tüplerine aktarıldı ve çalışma anın kadar -80 ºC'de saklandı. İnceleme yapılması için sadece bir defa çözdürüldü. Tüm numuneler, hastaların klinik bilgi ve laboratuvar verilerinden bağımsız ve habersiz bir şekilde, aynı seansta analiz edildi.

Serum Vanin-1 Düzeyi Tayini: Hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu serum örneklerinde Vanin-1 düzeyleri ticari ELISA kiti (Human VNN1 (Vanin-1), E-EL-H5511, elabscience) ile çalışıldı.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov, Shapiro-Wilk test ile ölçüldü. Dağılımı normal olan nicel bağımsız verilerin analizinde ANOVA (Tukey test) kullanıldı. Dağılımı normal olmayan nicel bağımsız verilerin analizinde Kruskal-Wallis test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı. Etki düzey ve cut-off değeri ROC eğrisi ile araştırıldı. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır. P değeri <0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 100 Tip 2 Diabetes Mellitus tanılı ve 50 sağlıklı kontrol olmak üzere 150 birey dahil edilmiştir. Tip 2 Diabetes Mellitus tanılı hasta grubu, 50 kişi iyi glisemik kontrole sahip, 50 kişi kötü glisemik kontrole sahip olarak 2 grupta ele alınmıştır. Hasta ve sağlıklı kontrol grubundaki bireylere ait veriler, demografik veriler, biyokimyasal analiz sonuçları ve serum Vanin-1 düzeyleri göz önünde bulundurularak sunulmuştur.

Çalışmaya dahil edilen bireylerin demografik verilere ve antropometrik ölçümlere göre değerlendirilmesi tablo 5'te sunulmuştur.

Tablo 5. Demografik Veriler ve Laboratuvar Verileri

			Min-Max	Medyan	Ort.±ss/n-%
Yaş			22.0 - 79.0	57.0	54.4 ± 12.3
Cinsiyet	Kadın				77 51.3%
	Erkek				73 48.7%
Boy (cm)			149.0 - 186.0	165.0	166.0 ± 9.0
Kilo (kg)			51.0 - 97.0	73.0	73.8 ± 10.5
BMI (kg/m²)			17.5 - 30.0	27.3	26.7 ± 2.8
Ek Hastalık	(-)				86 57.3%
	(+)				64 42.7%
		HT			42 28.0%
		HL			28 18.7%
		Hipotroidi			11 7.3%
		BPH			4 2.7%
		Gastrit			1 0.7%
Alkol Kullanımı	(-)				141 94.0%
	(+)				9 6.0%
Sigara Kullanımı	(-)				111 74.0%
	(+)				39 26.0%
Vanin-1(ng/mL)			0.4 - 34.9	11.3	12.4 ± 7.0
HbA1c (%)			3.7 - 16.6	6.5	7.6 ± 2.6
Glukoz (mg/dL)			74.0 - 443.0	114.5	153.7 ± 88.5
Üre (mg/dL)			16.0 - 56.7	28.0	29.4 ± 8.1
Kreatinin (mg/dL)			0.5 - 1.3	0.8	0.8 ± 0.2
ALT (U/L)			6.0 - 51.0	16.0	18.2 ± 8.4
AST (U/L)			7.0 - 48.0	16.0	17.3 ± 6.0
AST/ALT			0.5 - 2.5	1.0	1.0 ± 0.3
LDL (mg/dL)			49.0 - 239.0	111.5	114.2 ± 34.6
HDL (mg/dL)			24.0 - 77.0	44.5	44.6 ± 10.6
Trigliserid (mg/dL)			35.0 - 755.0	146.5	179.0 ± 123.4
Total Kolesterol (mg/dL)			99.0 - 347.0	191.0	193.3 ± 42.9
CRP (mg/L)			0.2 - 11.5	2.2	3.2 ± 2.7
PLT (10^3/µL)			105.0 - 502.0	266.5	271.4 ± 67.1
Nötrofil (10^3/µL)			1.8 - 11.4	4.4	4.6 ± 1.4
Lenfosit (10^3/µL)			1.0 - 5.0	2.5	2.6 ± 0.7
NLR			0.7 - 4.9	1.8	1.9 ± 0.8
Hgb (g/dL)			8.7 - 17.8	14.3	14.1 ± 1.5
MPV (fL)			8.1 - 13.2	10.3	10.3 ± 1.0

Kontrol, iyi regüle DM ve kötü regüle DM grupları arasında hastaların yaşı, cinsiyet dağılımı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 6)

Kontrol, iyi regüle DM ve kötü regüle DM grupları arasında boy, kilo, VKİ değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 6)

İyi regüle DM, kötü regüle DM gruplarında ek hastalık oranı kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. İyi regüle DM ve kötü regüle DM grupları arasında ek hastalık oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 6)

Kontrol, iyi regüle DM ve kötü regüle DM grupları arasında Hipertansiyon (HT), Hipotiroidi, Benign Prostat Hiperplazisi (BPH), gastrit oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. İyi regüle DM, kötü regüle DM gruplarında Hiperlipidemi (HL) oranı kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. İyi regüle DM ve kötü regüle DM grupları arasında HL oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 6)

Kontrol, iyi regüle DM ve kötü regüle DM grupları arasında alkol, sigara kullanım oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 6)

Tablo 6. Demografik Verilerin Analizi

			[1] Kontrol Grubu (n:50)		[2] İyi Regüle DM (n:50)		[3] Kötü Regüle DM (n:50)		p	
Yaş		Ort.±ss	51.6 ± 14.1		53.7 ± 12.2		58.0 ± 9.5		0.098	K
		Medyan	58.0		56.0		58.0			
Cinsiyet	Kadın	n-%	27	54.0%	25	50.0%	25	50.0%	0.899	X²
	Erkek	n-%	23	46.0%	25	50.0%	25	50.0%		
Boy (cm)		Ort.±ss	166.6 ± 9.5		165.0 ± 8.2		166.3 ± 9.4		0.729	K
		Medyan	164.5		166.5		165.0			
Kilo (kg)		Ort.±ss	72.7 ± 10.6		73.9 ± 10.7		74.7 ± 10.2		0.937	K
		Medyan	75.0		72.5		73.0			
BMI (kg/m²)		Ort.±ss	26.2 ± 3.0		27.1 ± 2.7		27.0 ± 2.8		0.164	K
		Medyan	26.7		27.4		27.3			
Ek Hastalık	(-)	n-%	36	72.0%	25	50.0%	25	50.0%	***0.037***	X²
	(+)	n-%	14[23]	28.0%	25	50.0%	25	50.0%		
HT		n-%	11	22.0%	16	32.0%	15	30.0%	0.499	X²
HL		n-%	0[23]	0.0%	11	22.0%	17	34.0%	***0.000***	X²
Hipotroidi		n-%	4	8.0%	3	6.0%	4	8.0%	0.907	X²
BPH		n-%	1	2.0%	3	6.0%	0	0.0%	p>0.05	X²
Gastrit		n-%	0	0.0%	1	2.0%	0	0.0%	p>0.05	X²
Alkol Kullanımı	(-)	n-%	47	94.0%	47	94.0%	47	94.0%	1.000	X²
	(+)	n-%	3	6.0%	3	6.0%	3	6.0%		
Sigara Kullanımı	(-)	n-%	37	74.0%	38	76.0%	36	72.0%	0.901	X²
	(+)	n-%	13	26.0%	12	24.0%	14	28.0%		

[K] Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / [X²] Ki-kare test (Fischer test)

[2] İyi Regüle DM Grubu ile fak p<0.05, [3] Kötü Regüle DM Grubu ile fak p<0.05

İyi regüle DM, kötü regüle DM gruplarında vanin-1 değeri kontrol grubundan anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksekti. İyi regüle DM ve kötü regüle DM grupları arasında Vanin-1 değeri anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 7)

İyi regüle DM, kötü regüle DM gruplarında HbA1c değeri kontrol grubundan anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksekti. Kötü regüle DM grubunda HbA1c değeri iyi regüle DM grubundan anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksekti. (Tablo 7)

İyi regüle DM, kötü regüle DM gruplarında glukoz değeri kontrol grubundan anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksekti. Kötü regüle DM grubunda glukoz değeri iyi regüle DM grubundan anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksekti. (Tablo 7)

Kontrol, iyi regüle DM ve kötü regüle DM grupları arasında Üre, Kreatinin, Alanin Aminotransferaz (ALT), Aspartat Aminotransferaz (AST) değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 7)

Kontrol grubunda AST/ALT değeri iyi regüle DM ve kötü regüle DM gruplarından anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. İyi regüle DM grubunda AST/ALT değeri kötü regüle DM grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 7)

Kontrol, iyi regüle DM ve kötü regüle DM grupları arasında LDL, HDL değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 7)

Kötü regüle DM grubunda Trigliserit değeri kontrol ve iyi regüle DM gruplarından anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Kontrol ve iyi regüle DM grupları arasında Trigliserit değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 7)

Kontrol, iyi regüle DM ve kötü regüle DM grupları arasında total kolesterol, CRP değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 7)

İyi regüle DM grubunda Platelet (PLT) değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Kötü regüle DM grubu ile kontrol, iyi regüle DM grupları arasında PLT değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 7)

Kontrol, iyi regüle DM ve kötü regüle DM grupları arasında nötrofil, lenfosit, Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR), Hemoglobin (HGB) değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 7)

Kötü regüle DM grubunda Ortalama Trombosit Hacmi (MPV) değeri iyi regüle DM grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Kontrol grubu ile iyi regüle DM, kötü regüle DM grupları arasında MPV değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 7)

Tablo 7. Biyokimyasal Verilerin Analizi

		[1] Kontrol Grubu (n:50)	[2] İyi Regüle DM (n:50)	[3] Kötü Regüle DM (n:50)	p
Vanin-1 (ng/mL)	Ort.±ss	9.8 ± 5.7	13.2 ± 7.5	14.2 ± 7.1	***0.011*** K
	Medyan	9.2[23]	13.9	12.2	
HbA1c (%)	Ort.±ss	5.3 ± 0.3	6.4 ± 0.6	10.9 ± 1.8	***0.000*** K
	Medyan	5.4[23]	6.5[3]	10.3	
Glukoz (mg/dL)	Ort.±ss	90.4 ± 8.4	116.6 ± 24.5	254.2 ± 85.8	***0.000*** K
	Medyan	89.0[23]	114.5[3]	253.5	
Üre (mg/dL)	Ort.±ss	28.2 ± 7.2	28.6 ± 7.1	31.3 ± 9.6	0.278 K
	Medyan	27.5	28.0	28.9	
Kreatinin (mg/dL)	Ort.±ss	0.77 ± 0.16	0.79 ± 0.15	0.81 ± 0.18	0.621 A
	Medyan	0.76	0.78	0.83	
ALT (U/L)	Ort.±ss	16.4 ± 8.4	18.7 ± 8.2	19.5 ± 8.4	0.064 K
	Medyan	14.0	16.0	18.0	
AST (U/L)	Ort.±ss	17.2 ± 5.1	18.1 ± 7.0	16.6 ± 6.0	0.528 K
	Medyan	16.0	16.5	16.0	
AST/ALT	Ort.±ss	1.17 ± 0.37	1.04 ± 0.29	0.91 ± 0.30	***0.000*** K
	Medyan	1.14	1.00[1]	0.84[12]	
LDL (mg/dL)	Ort.±ss	116.8 ± 32.3	112.1 ± 33.1	113.5 ± 38.6	0.786 A
	Medyan	115.0	108.5	110.5	
HDL (mg/dL)	Ort.±ss	46.1 ± 12.3	45.0 ± 9.8	42.6 ± 9.5	0.341 K
	Medyan	45.0	45.0	42.0	
Trigliserid (mg/dL)	Ort.±ss	145.2 ± 84.7	156.9 ± 93.8	235.0 ± 159.7	***0.001*** K
	Medyan	126.5[3]	134.5[3]	183.0	
Total Kolesterol (mg/dL)	Ort.±ss	191.8 ± 39.0	189.3 ± 42.1	198.7 ± 47.3	0.528 A
	Medyan	190.5	187.0	198.5	
CRP (mg/L)	Ort.±ss	2.6 ± 2.3	3.5 ± 2.8	3.6 ± 2.8	0.210 K
	Medyan	2.0	2.7	2.2	
PLT (10^3/µL)	Ort.±ss	254.7 ± 53.7	287.6 ± 76.2	271.9 ± 66.6	***0.049*** A
	Medyan	253.0[2]	283.5	274.0	
Nötrofil (10^3/µL)	Ort.±ss	4.4 ± 1.4	4.4 ± 1.1	4.9 ± 1.6	0.160 K
	Medyan	4.4	4.4	4.8	
Lenfosit (10^3/µL)	Ort.±ss	2.5 ± 0.7	2.6 ± 0.7	2.7 ± 0.8	0.128 K
	Medyan	2.4	2.6	2.8	
NLR	Ort.±ss	1.9 ± 0.7	1.8 ± 0.7	1.9 ± 0.8	0.430 K
	Medyan	1.9	1.7	1.7	
HGB (g/dL)	Ort.±ss	14.1 ± 1.6	14.0 ± 1.6	14.3 ± 1.4	0.487 K
	Medyan	14.2	14.1	14.6	
MPV (fL)	Ort.±ss	10.2 ± 0.9	10.0 ± 0.9	10.6 ± 1.0	***0.016*** A
	Medyan	10.1	10.0 [3]	10.6	

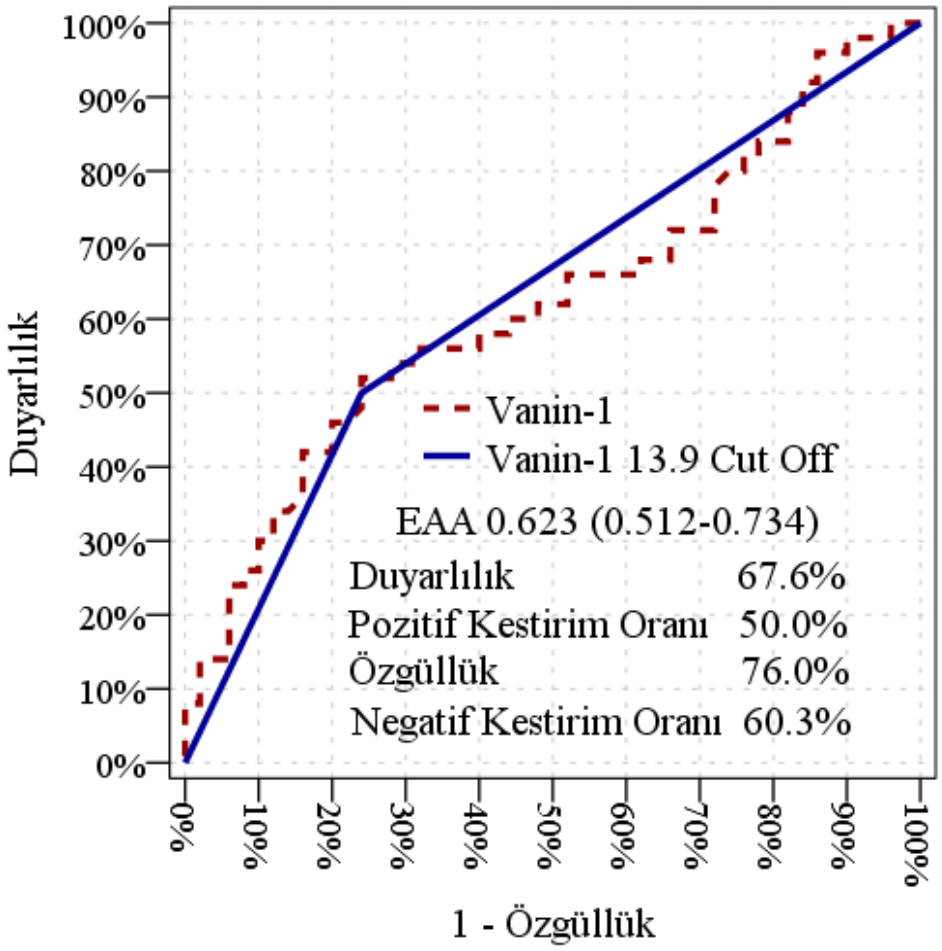
[A] ANOVA / [K] Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / [1] Kontrol Grubu ile fark $p<0.05$
[2] İyi Regüle DM Grubu ile fak $p<0.05$, [3] Kötü Regüle DM Grubu ile fak $p<0.05$

Kontrol ve iyi regüle DM grubu hastaların ayrımında Vanin-1 değerinin anlamlı [Eğri altı alan 0.623 (0.512-0.734)] etkinliği gözlenmiştir. Kontrol ve iyi regüle DM grubu hastaların ayrımında Vanin-1 13.9 cut off değerinin anlamlı [Eğri altı alan 0.630 (0.520-0.740)] etkinliği gözlenmiştir. (Tablo 8)

Vanin-1 13.9 cut off değerinde kontrol ve iyi regüle DM grubu hastalarını ayırmada duyarlılık % 50.0, pozitif kestirim % 67.6, özgüllük % 76.0, negatif kestirim % 60.3 dü. (Tablo 8)

Tablo 8. Kontrol ve İyi Regüle DM gruplarında Serum Vanin-1 Düzeylerinin İncelenmesi

		Eğri Altı Alan		% 95 Güven Aralığı	p
Vanin-1(ng/mL)		0.623		0.512 - 0.734	***0.034***
Vanin-1 13.9 Cut Off		0.630		0.520 - 0.740	***0.025***
		Kontrol Grubu	İyi Regüle DM		%
Vanin-1	<13.9	38	25	Duyarlılık	50.0%
	≥13.9	12	25	Pozitif Kestirim Oranı	67.6%
				Özgüllük	76.0%
				Negatif Kestirim Oranı	60.3%



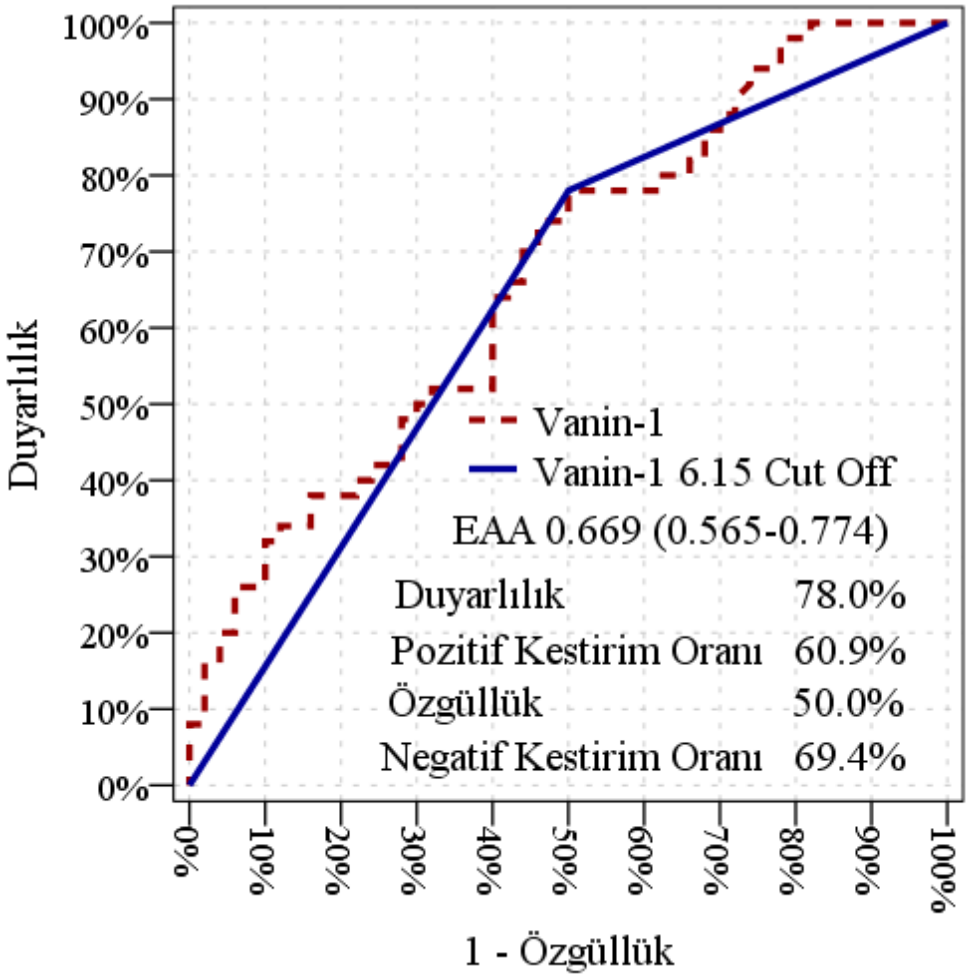
Şekil 4. Kontrol ve İyi Regüle DM Gruplarının ROC Analizi

Kontrol ve kötü regüle DM grubu hastaların ayrımında Vanin-1 değerinin anlamlı [Eğri altı alan 0.669 (0.565-0.774)] etkinliği gözlenmiştir. Kontrol ve kötü regüle DM grubu hastaların ayrımında Vanin-1 6.15 cut off değerinin anlamlı [Eğri altı alan 0.640 (0.531-0.749)] etkinliği gözlenmiştir. (Tablo 9)

Vanin-1 6.15 cut off değerinde kontrol ve iyi regüle DM grubu hastalarını ayırmada duyarlılık % 78.0, pozitif kestirim % 60.9 özgüllük % 50.0, negatif kestirim % 69.4 idi. (Tablo 9)

Tablo 9. Kontrol ve Kötü Regüle DM gruplarında Serum Vanin-1 Düzeylerinin İncelenmesi

		Eğri Altı Alan		% 95 Güven Aralığı	p
Vanin-1(ng/mL)		0.669		0.565 - 0.774	***0.004***
Vanin-1 6.15 Cut Off		0.640		0.531 - 0.749	***0.016***
		Kontrol Grubu	Kötü Regüle DM		%
Vanin-1	<6.15	25	11	Duyarlılık	78.0%
	≥6.15	25	39	Pozitif Kestirim Oranı	60.9%
				Özgüllük	50.0%
				Negatif Kestirim Oranı	69.4%



Şekil 5. Kontrol ve Kötü Regüle DM Gruplarının ROC Analizi

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Diyabetes mellitus, günümüzde hem gelişmiş olan hem de gelişmekte olan ülkelerdeki hızla artan prevalansı ile küresel anlamda ciddi bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Yaygınlaşan kentleşme, yaşam süresinin uzaması, fiziksel inaktivite, sağlıksız beslenme koşulları ve stres faktörü diyabetin görülme oranını hızla artırmaktadır. Bu durum, hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemekte ve sağlık sistemleri üzerinde ağır bir ekonomik yüke neden olmaktadır. Özellikle Tip 2 diyabetin tanı konmadan yıllarca ilerleyebilecek sessiz seyri, tespitini ve etkin tedavilerle diyabet yönetimini zorlaştırmaktadır.

Diyabet, sadece glukoz metabolizmasındaki bozulma ile birlikte, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları ile birlikte kardiyovasküler hastalıklar, inme, böbrek hasarı ve erken mortalite gibi ciddi sonuçlara yol açmaktadır. Bu nedenle diyabetin erken tanı ve tedavisine yönelik araştırmalar, yalnızca bireysel sağlık açısından değil, toplumsal sağlık politikalarının şekillendirilmesi açısından da büyük önem taşımaktadır.

Diyabetin moleküler düzeyde fizyopatolojisini anlamaya çalışmak ve terapödik hedef olarak değerlendirmek için çok sayıda biyomarker ile çalışmalar yapılmaktadır. Endotel hasarı, oksidatif stres ve kronik inflamasyon diyabetin end organ hasarı oluşmadan ivedilikle müdahale edilmesi gereken noktalardır. Yaptığımız çalışmada oksidatif stres, kronik inflamatuar süreçler ve enerji metabolizması ile sıkı ilişkisi sebebiyle Vanin-1 molekülünün diyabet varlığı ve regülasyonu ile ilişkisine olan ilişkisini inceledik. Literatürde bu molekülün diyabette çok az sayıda çalışmasının olması bu pilot çalışmayı değerli kılabilir.

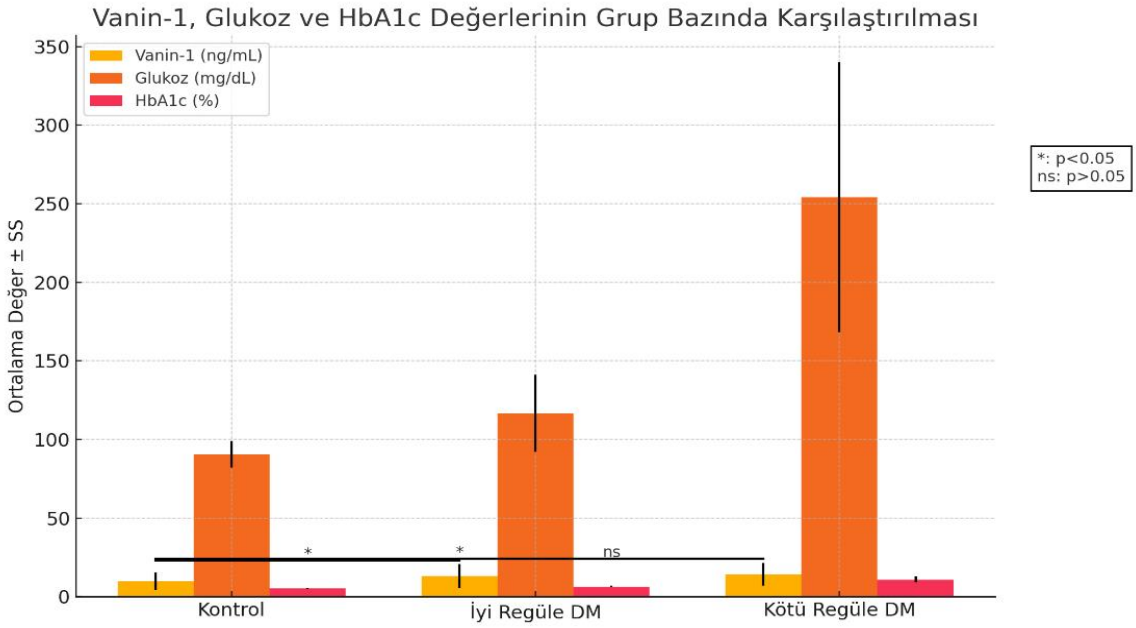
Vanin-1, "Vasküler Non-inflamatuar Molekül-1" adıyla da bilinen bir Panteteinaz enzimidir (110). Karaciğer, bağırsak ve böbrek gibi dokularda yüksek düzeyde eksprese edilir ve Panteteini pantotenik aside (vitamin B5) ve Sisteamine parçalayarak koenzim A biyosentezine katkıda bulunur. Bu enzimatik aktivite, lipid metabolizması, enerji üretimi ve hücresel redoks dengesiyle yakından ilişkilidir (110). Vanin-1 ayrıca oksidatif stresin sensörlerinden biri olarak tanımlanmış; plazma ve idrarda Vanin-1 düzeylerinin diyabetik hastalarda arttığı bildirilmiştir. Literatürde

Vanin-1'in inflamasyon, oksidatif stres ve metabolik süreçlerde rol aldığı, hatta kardiyovasküler hastalık ve iltihabi süreçlerde önemli etkileri olduğu belirtilmektedir (111).

Çalışmamızda Vanin-1 düzeyleri iyi regüle DM, kötü regüle DM ve sağlıklı kontrol grupları arasında karşılaştırılmıştır. Elde edilen bulgulara göre, her iki diyabetik grupta Vanin-1 düzeyi, kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

Bu sonuçlar, Küçük ve arkadaşları tarafından bildirilen yeni tanı Tip 2 diyabetik hastalarda Vanin-1'in kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu bulgusuyla uyumludur (112). Benzer şekilde, obez diyabetik hastalarda Vanin-1 gen ekspresyonunun kontrol grubuna göre arttığı rapor edilmiştir.

Öte yandan, iyi regüle ve kötü regüle diyabetik gruplar arasında Vanin-1 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Bu, Vanin-1'in diyabet varlığına duyarlı olmakla birlikte glisemik kontrol seviyesini yansıtmakta sınırlı olduğunu göstermektedir. Ayrıca ROC analizinde, kontrol ile iyi regüle grup ayırımında 13,9 ng/mL (AUC=0.630), kontrol ile kötü regüle grup ayırımında 6,15 ng/mL (AUC=0.640) cut-off değerleri belirlenmiştir. Ancak bu AUC değerleri Vanin-1'in tek başına diyabeti ayırt etmedeki ayırıcı gücünün zayıf olduğunu göstermektedir.



Şekil 6. Vanin-1, Glukoz ve HbA1c Değerlerinin Grup Bazında Karşılaştırılması

Vanin-1 düzeylerindeki artışın diyabetik hastalarda gözlenmesi, bu molekülün diyabet patofizyolojisindeki olası rolünü destekler. Diyabet varlığında artan Vanin-1, insülin direnci ve kronik inflamasyonla ilişkili olabilir. Küçük ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Vanin-1 düzeyinin HOMA-IR, karotis intima media kalınlığı (CIMT) ve diğer metabolik risk faktörleriyle pozitif korelasyon gösterdiğini tespit etmiştir (112). Chen ve arkadaşları ise Vanin-1'in karaciğerde glukoneojenik gen ekspresyonunu artırarak hiperglisemiye neden olduğunu rapor etmiş; bu nedenle Vanin-1'in glisemik kontrol ve hedef organ hasarında rol alabileceğini bildirmiştir. Bununla birlikte, Vanin-1 düzeylerinin iyi ve kötü glisemik kontrol grupları arasında benzer bulunması, Vanin-1'in glukoz regülasyonuna spesifik bir gösterge olmaktan çok hastalık varlığının genel bir yansıması olabileceğini düşündürmektedir (111). Bu sonuç metabolik hafıza ile de açıklanabilir. Yani prediyabette ve diyabetin erken dönemlerinde Vanin-1'in başlangıçta kandaki düzeyi düşük iken diyabetin yerleşmesi ile kronik inflamasyon ve oksidatif streste pik yaparak bazal bir değere ulaştığını ancak bu inflamatuar süreç kronikleştikçe Vanin-1 düzeylerinin yüksek değerlerde plato çizmesiyle açıklanabilir. Bu nedenle Vanin-1'in klinik pratikte diyabet tanısında veya

takibinde açlık kan şekeri, HbA1c ve diğer parametrelerle birlikte değerlendirilmesi veya komplikasyon riskini belirlemede destekleyici bir biyobelirteç olarak ele alınması uygun olabilir. Ayrıca Vanin-1'in diyabetik kardiyovasküler ve böbrek komplikasyonlarıyla ilişkisinin aydınlatılması, klinik önemi hakkında daha kapsamlı bilgi sağlayacaktır.

Mevcut literatürde Vanin-1'in diyabet ve metabolik sendromla ilişkisini inceleyen bazı çalışmalar bulunmaktadır. Küçük ve arkadaşları (2023), yeni tanı alan Tip 2 diyabetik hastalarda Vanin-1 düzeylerinin kontrollere göre yüksek olduğunu ve bu düzeyin insülin direnci ile ilişkili olduğunu rapor etmiştir (112). Benzer şekilde, Mosaad ve arkadaşları (2022) obez diyabetik hastalarda Vanin-1 gen ekspresyonunun kontrol grubuna göre anlamlı olarak artığını bildirmiştir (113). Ayrıca Chen ve arkadaşları (2014) katılımcılarda Vanin-1'in glukoz metabolizmasında kritik bir rol oynadığını ve diyabetik hastaların idrar ve kanında Vanin-1 düzeyinin arttığını göstermiştir (111). Bu bulgular, bizim sonuçlarımızla örtüşmekte; tümünde Vanin-1'in diyabet varlığıyla birlikte artış gösterdiği görülmektedir. Ancak literatürde glisemik kontrol düzeyine göre Vanin-1 farklılaşmasını inceleyen çalışma sayısı çok sınırlıdır. Çalışmamız, bu açıdan literatüre katkı sağlamış ve hem iyi hem kötü glisemik kontrol grubunda Vanin-1'in benzer olmasıyla, bu parametrenin hastalık süreciyle ilişkisini desteklemiştir. Ek olarak Vanin-1'in diyabetli hastalarda insülin direnci ve kardiyovasküler risk göstergeleriyle ilişkisine dair bulgular, molekülün biyolojik anlamını pekiştirmektedir.

Literatürde Vanin-1 düzeylerinin diyabetik bireylerde arttığı gösterilmiş olsa da glisemik regülasyon düzeylerine göre Vanin-1 farklılaşmasını irdeleyen çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Öncelikle, Vanin-1'in glisemik regülasyon düzeyiyle ilişkisinin incelenmesi bakımından nadir çalışmalardan biridir. Bizim verilerimiz, Vanin-1 düzeylerinin diyabet varlığını yansıttığını; iyi veya kötü regülasyondan bağımsız olduğunu göstermiştir. Ayrıca çalışmada belirlenen Vanin-1 kesim değerleri (13,9 ve 6,15 ng/mL) literatürde daha önce tanımlanmamıştır. Vanin-1'in diyabetli hastaları sağlıklı kontrollerden ayırması amacıyla önerilen bu eşik değerler, Vanin-1'in biyobelirteç olma potansiyelini değerlendirmek için başlangıç noktaları sunmaktadır. Bununla birlikte, orta düzeyde AUC değerleri nedeniyle bu cut-off'ların klinik pratikte doğrudan kullanılmasından önce geniş hasta gruplarında doğrulanması

gerekmektedir. Sonuç olarak, Vanin-1'in diyabetteki biyobelirteç rolünü destekleyen güncel çalışmalar bulunmaktadır. Bizim çalışmamız ise bu literatüre ek olarak, hastalık varlığına özgü cut-off değerleri ve gruplar arası karşılaştırmalar sunarak Vanin-1'in tanısal ve prognostik potansiyelini ortaya koymaya çalışmaktadır.

Yaş ve cinsiyet, metabolik hastalıkların gelişimi ve seyri açısından önemli demografik belirteçlerdir. Çalışmamızda, kontrol grubu ile iyi regüle ve kötü regüle Tip 2 diyabet grupları arasında yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 6). Bu bulgu, çalışmamızda yaş ve cinsiyetin gruplar arası klinik karşılaştırmaları etkilemeyecek düzeyde dengeli olduğunu göstermektedir. Literatürde benzer çalışmalar da gruplar arasında yaş ve cinsiyet uyumuna dikkat edilerek benzer dağılımlar sağlamışlardır (114). Bu yönüyle çalışmamız, Vanin-1 ve diğer biyobelirteçlerin değerlendirilmesinde yaş ve cinsiyet kaynaklı karışıklıkları minimize ederek literatüre metodolojik katkı sağlamaktadır.

Boy, kilo ve özellikle VKİ, insülin direnci ve metabolik disfonksiyonla ilişkili en temel antropometrik ölçütlerdendir. Çalışmamızda üç grup arasında bu parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 6). Bu durum, çalışmamızda glisemik regülasyondan bağımsız olarak vücut kompozisyonunun benzer olduğunu göstermektedir. Obezitenin Vanin-1 ekspresyonunu artırabileceği yönünde bulgular olduğundan (115), gruplar arası VKİ benzerliği bu etkinin çalışmamızda gruplar arası karşılaştırmaya etki etmeyeceğini düşündürmektedir. Bu bağlamda çalışmamız, Vanin-1 düzeyinin yalnızca glisemik regülasyonla olan ilişkisini daha izole bir şekilde değerlendirmeye olanak sağlamış ve bu yönüyle literatüre katkıda bulunmuştur.

Alkol ve sigara kullanımı, sistemik inflamasyon ve oksidatif stres aracılığıyla diyabet ve ilişkili komplikasyonların riskini etkileyebilen çevresel faktörlerdir. Çalışmamızda, kontrol, iyi regüle ve kötü regüle diyabetik gruplar arasında alkol ve sigara kullanım sıklığı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 6). Bu durum, çalışmamızdaki bireylerin yaşam tarzı alışkanlıklarının benzer dağılım gösterdiğini ve biyobelirteç düzeylerine olası etkilerin gruplar arasında benzer olabileceğini düşündürmektedir. Önceki çalışmalar da bu tür çevresel faktörlerin Vanin-1 ile potansiyel etkileşimini değerlendirmiştir (116); ancak bizim çalışmamızda

gruplar arası fark olmaması, bu etkenlerin Vanin-1 düzeylerine etkisinin minimal olabileceğini göstermiştir. Bu yönüyle çalışmamız, Vanin-1 düzeyini etkileyebilecek olası karıştırıcıları kontrol eden nitelikte olup literatürde bu alandaki metodolojik eksiklikleri kısmen doldurmaktadır.

Ek hastalıklar (komorbiditeler), diyabetin klinik yönetiminde önemli rol oynayan ve hastalığın prognozunu etkileyen faktörlerdir (4). Çalışmamızda iyi regüle ve kötü regüle diyabet gruplarında ek hastalık oranı, kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksekti ($p<0.05$), ancak iki diyabet grubu arasında fark izlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 6). Bu bulgu, diyabet hastalarının genellikle eşlik eden hastalık yüküyle birlikte geldiğini, glisemik kontrol düzeyi ne olursa olsun bu yükün benzer düzeyde olduğunu düşündürmektedir. Literatürde, diyabetli bireylerin hipertansiyon, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalıklar gibi komorbiditelerle yüksek oranda ilişkili olduğu bildirilmektedir (87). Bu çalışma, glisemik kontrol düzeyinden bağımsız olarak komorbidite yükünün benzer seyrettiğini göstererek, bu alandaki literatür verilerine önemli katkı sunduğunu düşünüyoruz.

Hipertansiyon, hipotiroidi, BPH ve gastrit; toplumda sık karşılaşılan, diyabet hastalarında da izlenebilen sistemik hastalıklardır (4, 87). Çalışmamızda bu hastalıkların oranı bakımından kontrol, iyi regüle ve kötü regüle diyabet grupları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 6). Bu sonuç, çalışmamızın örnekleminde bu spesifik hastalıkların diyabet kontrol düzeyiyle doğrudan ilişki göstermediğini düşündürmektedir. Literatürde diyabet ve hipertansiyon birlikteliği sık olduğu vurgulansa da (93), diyabetin bazı komorbiditelerle ilişki net değildir. Çalışmamızda çeşitli sistemik hastalıkların diyabet grupları arasında benzer olduğunu verisi destekleklenmiştir.

Hiperlipidemi, diyabetik bireylerde sık rastlanan ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskini artıran önemli bir metabolik bozukluktur (74). Çalışmamızda iyi regüle ve kötü regüle diyabet gruplarında HL oranı, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$), ancak iki diyabet grubu arasında HL sıklığı açısından anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 6). Bu bulgu, hiperlipideminin diyabet tanısı alan bireylerde glisemik kontrol düzeyine bakılmaksızın yüksek prevalansta olduğunu ortaya koymaktadır. Literatürde, diyabetin lipid profili üzerindeki etkisi net olarak ortaya konmuş olup, glisemik kontrol

ile lipid regülasyonu arasında kompleks bir ilişki olduğu bildirilmektedir (74, 83). Bu çalışmada ise HL'nin varlığının glisemik kontrol düzeyinden ziyade diyabetin kendisiyle ilişkili olduğu desteklenmiştir. Bu durum, diyabetik bireylerde erken lipid taramasının önemini vurgulayan ek bir kanıt oluşturmaktadır.

Çalışmamızda iyi regüle ve kötü regüle DM gruplarında açlık kan şekeri ve HbA1c düzeyi kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek saptanmış; ayrıca kötü regüle DM grubunda glukoz ve HbA1c değeri, iyi regüle gruptan da anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 7). Bu sonuçlar literatür verileriyle uyumludur.

AST/ALT oranı, karaciğer hastalıklarında etyolojik ayırıcı tanıya katkı sağlayan bir göstergedir ve bazı çalışmalarda insülin direnciyle ilişkisi incelenmiştir (4, 93). Çalışmamızda kontrol grubunda AST/ALT oranı, iyi regüle DM ve kötü regüle DM gruplarından anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$); ayrıca iyi regüle DM grubunda da bu oran kötü regüle DM grubundan anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0.05$) (Tablo 7). Bu sonuç, glisemik regülasyon bozuldukça AST/ALT oranının düştüğünü göstermektedir. Literatürde, insülin direnciyle birlikte bu oranın düşebileceği ve özellikle non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı riskini gösterebileceği belirtilmektedir (93). Bu çalışma, AST/ALT oranının glisemik regülasyon düzeyleriyle ters orantılı olarak değişebileceğini göstererek, bu oranın olası bir erken hepatik disfonksiyon göstergesi olabileceğine işaret etmektedir.

Çalışmamızda kontrol, iyi regüle DM ve kötü regüle DM grupları arasında LDL düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 7). Glisemik kontrol düzeyinden bağımsız olarak LDL düzeylerinin sabit seyretmesi, bireylerde diyabete bağlı dislipideminin yalnızca LDL artışı üzerinden değerlendirilemeyeceğini düşündürmektedir. Literatürde diyabetin LDL partikül boyutunda ve oksidatif modifikasyonunda değişikliğe yol açtığı, ancak total LDL düzeyinin her zaman anlamlı fark göstermediği belirtilmiştir (74). Bu çalışma, LDL düzeylerinin glisemik kontrol düzeyine göre değişiklik göstermediğini göstererek, farklı lipid parametrelerinin izlenmesinin önemini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda kontrol, iyi regüle DM ve kötü regüle DM grupları arasında HDL düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 7). Glisemik regülasyondaki farklılıklara rağmen HDL düzeylerinin stabil kalması, HDL

düzeyinden çok HDL fonksiyonunun diyabet patofizyolojisinde daha belirleyici olabileceğini akla getirmektedir.

Çalışmamızda kötü regüle DM grubunda trigliserit düzeyi, kontrol ve iyi regüle DM gruplarından anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$); kontrol ve iyi regüle DM grupları arasında ise anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 7). Glisemik kontrol düzeyi bozuldukça trigliserit düzeyindeki artış, insülin direncinin lipoliz üzerindeki etkisini ve metabolik sendromla ilişkisini desteklemektedir. Literatürde de kötü glisemik kontrol ile hipertrigliseridemi arasında güçlü bir ilişki gösterilmiştir (74). Bu çalışmada elde edilen bulgular, trigliserit düzeylerinin glisemik regülasyonun biyokimyasal bir yansıması olabileceğini desteklemektedir.

Çalışmamızda kontrol, iyi regüle DM ve kötü regüle DM grupları arasında total kolesterol düzeylerinde anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 7).

Çalışmamızda, iyi regüle DM grubunda PLT değeri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksekti ($p<0.05$), ancak kötü regüle DM grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Bu durum, iyi regülasyona rağmen inflamatuvar aktivitenin tam olarak baskılanmamış olabileceğini düşündürmektedir.

Nötrofil ve lenfosit düzeyleri ile bu iki hücre alt tipinin oranı olan NLR, sistemik inflamasyonun dolaylı belirteçleridir ve diyabetik bireylerde kardiyometabolik risk göstergesi olarak kullanılabilir. Çalışmamızda, kontrol, iyi regüle DM ve kötü regüle DM grupları arasında nötrofil, lenfosit ve NLR değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Bulgular, inflamasyon düzeylerinin glisemik kontrol düzeyinden bağımsız olarak benzer seviyelerde olduğunu düşündürmektedir. Önceki çalışmalarda NLR'nin diyabet komplikasyonlarıyla ilişkili olabileceği bildirilmişse de (75), bu çalışmada regülasyon düzeyine göre belirgin farklılık izlenmemesi literatüre yeni bir katkı sunmaktadır.

Çalışmamızda, hemoglobin düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Literatürde, HbA1c ile hemoglobin arasındaki ilişki ve aneminin glisemik kontrolü etkileyebileceği yönünde bulgular vardır (117). Bu çalışmada regülasyon düzeyine göre hemoglobin değişimi olmadığının gösterilmesi literatürdeki farklı verilerle karşılaştırıldığında dikkat çekicidir.

MPV, trombositlerin ortalama hacmini gösterir ve inflamasyon düzeyini yansıtan hematolojik bir parametre olarak değerlendirilebilir. Kötü regüle DM

grubunda MPV düzeyi, iyi regüle DM grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.05$), diğer gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Bu durum, glisemik kontrol bozuldukça trombosit aktivasyonunun artabileceğini göstermektedir. Önceki çalışmalarda MPV artışının diyabetik komplikasyonlar ve aterosklerotik süreçlerle ilişkili olabileceği belirtilmiştir (75). Bu çalışmayla birlikte glisemik kontrol düzeyinin MPV üzerine etkisi net bir şekilde ortaya konmuş ve diyabetin hematolojik parametrelerle ilişkisine katkı sağlanmıştır.

Bu çalışmada, Tip 2 diyabet tanılı bireylerde kan şekeri regülasyonu ile serum Vanin-1 düzeyi arasındaki ilişki kapsamlı bir şekilde incelenmiş ve bunun yanı sıra çeşitli biyokimyasal, hematolojik ve demografik parametrelerle olan ilişkiler değerlendirilmiştir. Çalışmamızın en dikkat çekici bulgusu, iyi ve kötü regüle diyabetik gruplarda Vanin-1 düzeylerinin sağlıklı bireylere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmasıdır. Ancak iyi ve kötü regüle diyabetik gruplar arasında Vanin-1 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum, Vanin-1'in diyabet varlığının bir göstergesi olabileceğini ancak glisemik kontrol düzeyini yeterince yansıtamayabileceğini düşündürmektedir.

ROC analizinde Vanin-1 için hesaplanan cut-off değerleri ile yapılan ayırıcı testler, özellikle kontrol ve kötü regüle diyabetik grup arasında anlamlı ayrım gücü ortaya koymuştur. Vanin-1'in glisemik regülasyon ile ilişkili biyobelirteç potansiyeline sahip olması, literatürde sınırlı sayıda çalışma bulunan bir konuyu ileriye taşıyarak önemli bir katkı sağlamaktadır.

Demografik özellikler ve yaşam tarzı faktörleri (yaş, cinsiyet, boy, kilo, VKİ, alkol ve sigara kullanımı) ile vanin-1 düzeyi arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Bu durum, çalışmanın temel parametresi olan Vanin-1 düzeyinin, bu tür dışsal değişkenlerden bağımsız olabileceğine ve çalışmamızda Tip 2 diyabetik hastada serum Vanin-1 düzeyinin kan şekeri regülasyonu ile ilişkisinin belirlenmesi açısından daha objektif bir değerlendirme yapılmasına olanak sağladığına işaret etmektedir.

Ek hastalıklar açısından değerlendirildiğinde, hiperlipidemi oranı diyabetik gruplarda anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuş; bu da Tip 2 diyabette dislipideminin yaygın eşlik eden bir durum olduğunu bir kez daha teyit etmiştir. Bununla birlikte hipertansiyon, hipotiroidi, BPH ve gastrit gibi diğer eşlik eden hastalıkların gruplar

arasında benzer dağılım göstermesi, bu hastalıkların çalışmadaki gruplar üzerinde sınırlı etkiye sahip olduğunu düşündürmektedir.

Glisemik kontrolün temel göstergeleri olan HbA1c ve glukoz düzeyleri açısından beklenen şekilde gruplar arasında anlamlı farklar saptanmıştır. Bu bulgular, çalışma gruplarının uygun şekilde sınıflandırıldığını ve Vanin-1 analizinin doğru klinik çerçevede yapıldığını göstermektedir.

AST/ALT oranı bakımından sağlıklı kontrol grubunun istatistiksel olarak daha yüksek değerlere sahip olması, diyabetik bireylerde karaciğer enzim oranlarının değişebileceğini ortaya koymaktadır.

Lipit profili analizlerinde, sadece Trigliserid düzeyi kötü regüle diyabetik grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuş; LDL, HDL ve Total Kolesterol değerleri ise benzer düzeylerde kalmıştır. Bu bulgu, özellikle Trigliserid düzeylerinin glisemik kontrol bozukluğu ile ilişkili olabileceğini desteklemektedir.

Hematolojik parametrelerden PLT ve MPV değerlerinde sınırlı anlamlı farklar saptanmış; PLT değeri iyi regüle grupta sağlıklı gruba kıyasla yüksek iken, MPV değeri kötü regüle grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştır. Buna karşın nötrofil, lenfosit, NLR ve hemoglobin değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulgular, özellikle MPV'nin, diyabet kontrol düzeyinin hematolojik yansımalarından biri olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, bu çalışma hem Vanin-1 düzeyinin diyabet varlığına dair potansiyel rolünü, hem de çok sayıda parametrenin glisemik kontrol düzeylerine göre değişimini analiz eden kapsamlı bir veri sunmaktadır. Vanin-1'in diyabetik bireylerde erken tanı ve ayırıcı biyobelirteç olarak kullanım potansiyelinin daha büyük örneklemli, prospektif çalışmalarla desteklenmesi gerektiği açıktır. Bu çalışmanın özgün katkısı, özellikle Vanin-1 düzeylerinin ROC analizi ile değerlendirilerek cut-off değerlerinin ortaya konmuş olması ve bunun literatürdeki sınırlı veriyle karşılaştırılabilir ilk örneklerden biri olmasıdır. Vanin-1'in terapödik bir hedef olarak değerlendirilmesi çok sayıda randomize kontrollü çalışma ile desteklenmelidir. Benzer yöndeki sonuçlar ile diyabet fizyopatolojisinde diğer tedavi gruplarından farklı olarak oksidatif stresi de hedef alacağı için yeni bir ilaç grubu olarak değerlendirilebileceğini düşünüyoruz.

6. KAYNAKLAR

1.American Diabetes Association Professional Practice Committee; 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care* 1 January 2025; 48 (Supplement_1): S27–S49. doi:10.2337/dc25-S002.

2.World Health Organization. Diabetes fact sheet [Internet]. Geneva: WHO; 2022 [cited 2025 Apr 12]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes

3. Satman İ, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinççağ N, et al.Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults: the TURDEP-II study.*Diabetes Res Clin Pract.* 2013 Feb;99(2):261–8.doi:10.1016/j.diabres.2012.10.015.

4. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, editors.Harrison's Principles of Internal Medicine. 20th ed.New York: McGraw-Hill Education; 2018.Chapter 417, Diabetes Mellitus.

5. American Diabetes Association. 6. Glycemic targets: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care.* 2024;47(Suppl 1):S97–S110. doi:10.2337/dc24-S006.

6. Bartucci R, Salvati A, Olinga P, Boersma YL. Vanin 1: Its physiological function and role in diseases. *Int J Mol Sci.* 2019 Aug 9;20(16):3891. doi:10.3390/ijms20163891. PMID: 31404995; PMCID: PMC6719204.

7. Pitari G, Centonze G, Borrelli M, et al. Pantetheinase activity of vanin-1 modulates inflammation. *J Immunol.* 2000 Jun 15;164(12):6346–53. doi:10.4049/jimmunol.164.12.6346.

8.Saygın M, Yılmaz B, Akın F, Yıldırım T, Kılıçarslan B, Koyuncu İ.Serum Vanin-1 levels in type 2 diabetes and metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract.* 2023;199:110620. doi:10.1007/s00592-022-01915-9

9. Kahn CR, Weir GC. Diabetes mellitus: diagnosis, classification, and pathophysiology.
In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, editors.
Harrison's Principles of Internal Medicine. 20th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018. p. 2860–2874.

10. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024. Diabetes Care. 2024;47(Suppl 1):S19–S38.

11. News-Medical.net. History of Diabetes [Internet]. [cited 2025 May 4]. Available from: https://www.news-medical.net/health/History-of-Diabetes.aspx

12. Powers AC. Epidemiology and Global Considerations. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 20th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018. p. 2850–2853.

13. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 10th edition. Diabetes Res Clin Pract. 2021 Dec;183:109119.

14. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 11th ed. Brussels, Belgium: IDF; 2025.

15. Kahn CR, Weir GC. Diabetes mellitus: diagnosis, classification, and pathophysiology. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 20th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018. p. 2853–2854.

16. Harrison's Principles of Internal Medicine. 20th ed. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, editors. New York: McGraw-Hill Education; 2018. Chapter 396: Diabetes Mellitus: Diagnosis, Classification, and Pathophysiology. p. 2850–2857.

17. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009 Apr;58(4):773–95.

18. Harrison's Principles of Internal Medicine. 20th ed. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, editors. New York: McGraw-Hill Education; 2018. Chapter 396: Diabetes Mellitus: Diagnosis, Classification, and Pathophysiology. p. 2856–2861.

19.Laakso M, Silva LF. Genetics of Type 2 Diabetes: Past, Present, and Future. Nutrients. 2022;14(15):320

20.Hattersley AT. Prime suspect: the TCF7L2 gene and type 2 diabetes risk. J Clin Invest. 2007;117(8):2077-207

21.Poitout V, Robertson RP. Glucolipotoxicity: fuel excess and β-cell dysfunction. Endocr Rev. 2008;29(3):351-366

22.Bensellam M, et al. Molecular mechanisms of pancreatic β-cell glucotoxicity and lipotoxicity. J Mol Endocrinol. 2012;49(1):R9-R24

23.Zhang XX, et al. Neuroendocrine hormone amylin in diabetes. World J Diabetes. 2016;7(9):189-197

24. Dinić S, et al. Oxidative stress-mediated beta cell death and dysfunction as a target for diabetes management. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:1006376

25. Cnop M, et al. Endoplasmic reticulum stress and type 2 diabetes. Ann N Y Acad Sci. 2018;1418(1):5-19

26. Donath MY, Dalmas É, Sauter NS, Böni-Schnetzler M. Inflammation in obesity and diabetes: islet dysfunction and therapeutic opportunity. Cell Metab. 2013;17(6):860-872

27. Stienstra R, et al. Inflammasome is a central player in the induction of obesity and insulin resistance. Proc Natl Acad Sci USA. 2011;108(37):15324-15329

28. Eckel J, et al. Myokines in metabolic homeostasis and obesity: novel regulators and therapeutic targets. Nat Rev Endocrinol. 2022;18(12):707-722

29. Prentki M, Nolan CJ. Islet β cell failure in type 2 diabetes. J Clin Invest. 2006;116(7):1802-1812

30. Pinkney J, et al. The role of the autonomic nervous system in diabetes and obesity. Br J Diabetes Vasc Dis. 2010;10(6):246-253

31. World Health Organization. Classification of Diabetes Mellitus 2019. Geneva: WHO; 2019.

32. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(5):361–369.

33. WHO. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy. World Health Organization; 2013.

34. Metzger BE et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008;358(19):1991–2002.

35. Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 2005;115(3):485–491.

36. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2002;25(10):1862–1868.

37. Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, Colclough K, Hattersley AT, Ellard S. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia*. 2010 Jul;53(12):2504–8. doi:10.1007/s00125-010-1799-4

38. Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S, Dabelea D, Davis C, Dolan LM, et al. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to HNF1A, HNF4A, and GCK mutations in the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Mar;98(3):4055–62. doi:10.1210/jc.2012-2390

39. Shepherd M, Shields B, Hammersley S, Hudson M, McDonald TJ, Colclough K, et al. Systematic population screening, using biomarkers and genetic testing, identifies 2.5% of the U.K. pediatric diabetes population with monogenic diabetes. *Diabetes Care*. 2016 Jul;39(11):1879–88. doi:10.2337/dc16-064

40. McDonald TJ, Ellard S. Maturity-Onset Diabetes of the Young Overview. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024 [updated 2018 Jan 25; cited 2025 May 13]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500456/

41. Lernmark Å, Palmer JP. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetes*. 2020;69(5):750–6. doi:10.2337/dbi20-0009.

42. Naik RG, Brooks-Worrell BM, Palmer JP. Latent autoimmune diabetes in adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(12):4635–44.

43. Fourlanos S, Dotta F, Greenbaum CJ, Palmer JP, Rolandsson O, Colman PG, et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia*. 2005;48(11):2206–12.

44. Zhou Z, Xiang Y, Ji L, Jia W, Ning G, Huang G, et al. Frequency, immunogenetics, and clinical characteristics of latent autoimmune diabetes in China (LADA China Study). *Diabetes*. 2013;62(2):543–50.

45. World Health Organization. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia: Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva: WHO; 2006.

46. De Muro P, Lepedda AJ, Nieddu G, Idini M, Nguyen HQ, Lobina O, *et al*. Evaluation of Early Markers of Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Biochem Res Int.* 2016;2016:7497614.

47. Cleveland Clinic. *Type 2 Diabetes: What It Is, Causes, Symptoms & Treatment* [Internet]. Cleveland Clinic; 2023 [cited 2025 May 15]. Available from: https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/21501-type-2-diabetes

48. National Health Service (NHS). *Symptoms of type 2 diabetes and how it's diagnosed* [Internet]. NHS.uk; 2025 [cited 2025 May 15]. Available from: https://www.nhs.uk/conditions/type-2-diabetes/symptoms/

49. Mayo Clinic Staff. *Type 2 diabetes – Symptoms & causes* [Internet]. Mayo Clinic; 2023 [cited 2025 May 15]. Available from: https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/type-2-diabetes/symptoms-causes/syc-20351193

50. Nianogo RA, Arah OA, Williams AN, Gupta R, Basu S, Ramirez CM, *et al*. Forecasting Obesity and Type 2 Diabetes Incidence and Burden: The ViLA-Obesity Simulation Model. *Front Public Health.* 2022;10:818816.

51. Khardori R. *Type 2 Diabetes Mellitus: Clinical Presentation* [Internet]. Medscape (eMedicine); 2024 [cited 2025 May 15]. Available from: https://emedicine.medscape.com/article/117853-clinical

52. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S19-S40

53. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2022 (Abridged for Primary Care). *Clin Diabetes*. 2022;40(1):10-38

54. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period (NICE Guideline NG3). London, UK: NICE; 25 Feb 2015 (updated Dec 2020)

55. Ziegler R, Neu A. Reduced ß-Cell Function in Prediabetic Children – Outcome of Early Stage Type 1 Diabetes Screening. *JAMA Pediatr*. 2018;172(8):793-794

56. Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. Adult-Onset Autoimmune Diabetes: Current Knowledge and Implications for Management. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(11):674-686

57. Hattersley AT, Greeley SA, Polak M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The Diagnosis and Management of Monogenic Diabetes in Children and Adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(Suppl 27):47-63

58. US Preventive Services Task Force (USPSTF). Screening for Prediabetes and Type 2 Diabetes in Adults. *JAMA*. 2021;326(8):736-743

59. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol*. 2018;131(2):e49-e64

60. ACOG. Managing Patients With Gestational Diabetes Mellitus in the Postpartum Period (Committee Opinion No. 837). *Obstet Gynecol*. 2021;137(1):e18-e20

61. Schmid M, Schmid D, Wadsack C, et al. The impact of regional origin on the incidence of gestational diabetes mellitus in a multiethnic cohort. *Front Public Health*. 2023;11:1286056. doi:10.3389/fpubh.2023.1286056.

62. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı. Türkiye Diyabet Programı 2023–2027. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü; 2022

63. Herold KC, Bundy BN, Long SA, et al. An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(7):603-613

64.Cleveland Clinic. *C-Peptide Test: What It Is, Purpose, Procedure & Results*. Cleveland Clinic Health Library; 2022 .

65. Cardiff and Vale University Health Board. *Guidelines for C-Peptide Testing in Adults with Diabetes*. Cardiff, UK; 2023

66. Pieralice S, Pozzilli P. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA): a review on clinical implications and management. *Diabetes Metab J.* 2018;42(6):451-464

67. Hoffman LS, Fox TJ, Anastasopoulou C, Jialal I. *Maturity Onset Diabetes in the Young (MODY)*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023

68. Kim SH, Kim HJ, Kim JH, Kim DJ. Clinical Usefulness of Random C-Peptide Measurement for Assessment of Glycemic Variability in Patients with Advanced Chronic Kidney Disease. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021 Mar;36(1):181–189. doi:10.3803/EnM.2021.973. PMID: 33715918.

69. Maddaloni E, Bolli GB, Frier BM, et al. C-peptide determination in the diagnosis of type of diabetes and its management: A clinical perspective. Diabetes Obes Metab. 2022;24(10):1912–1926. doi:10.1111/dom.14785.

70. Eringsmark Regnell S, Lernmark Å. Autoantibodies in diabetes. *Clin Chim Acta*. 2017;467:90-97 . (Diabetes otoantikor pozitifliğinin prediktif değeri üzerine)

71. ARUP Laboratories. *Diabetes-Associated Autoantibodies – Test Fact Sheet*. Accessed 2025

72. Gounden V, Ngu M, Anastasopoulou C, Jialal I. *Fructosamine*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023

73. Xu H, Chen R, Hou X, *et al*. The clinical potential of 1,5-anhydroglucitol as a biomarker in diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;14:1471577

74. Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2009;5(3):150-159

75. Kanmani S, Kwon M, Shin MK, Kim MK. Association of C-reactive protein with risk of developing type 2 diabetes mellitus, and role of obesity and hypertension: a large population-based Korean cohort study. *Sci Rep.* 2019;9(1):4573

76. Lucier J, Mathias PM. Type 1 Diabetes. StatPearls [Internet]. 2024

77. Rajkumar V, Levine SN. Latent Autoimmune Diabetes. StatPearls [Internet]. 2025

78. O'Neal KS, Johnson JL, Panak RL. Recognizing and appropriately treating latent autoimmune diabetes in adults. Diabetes Spectrum. 2016 Nov;29(4):249-52

79. Lee YN, Huda MSB. Uncommon forms of diabetes. Clin Med (Lond). 2021 Jul;21(4):e337-41

80. Hart PA, Conwell DL, Zuccaro G, et al. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2016 Nov;1(3):226-37

81. Porter JL, Rawla P. Hemochromatosis. StatPearls [Internet]. 2024 Oct 6.

82. Diyabet Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlemi Kılavuzu 2024. Ankara: Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD); 2024.

83. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, Rosas SE, Del Prato S, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tankova T, Tsapas A, Buse JB. *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the ADA and EASD.* Diabetes Care. 2022;45(11):2753–2786.

84. Türkiye Diyabet Vakfı. Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2023. İstanbul: Türkiye Diyabet Vakfı; 2023.

85. Buzzetti R, Tuomi T, Mauricio D, Pietropaolo M, Zhou Z, Pozzilli P, Leslie RD, et al. *Management of latent autoimmune diabetes in adults: A consensus statement from an international expert panel.* Diabetes. 2020;69(10):2037–2047.

86. Delvecchio M, Pastore C, Giordano P, et al. *Treatment options for MODY patients: A systematic review of literature.* Diabetes Ther. 2020;11(8):1667–1685.

87. Fowler MJ. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clinical Diabetes*. 2008;26(2):77-82.

88. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2022*. Ankara: TEMD Yayınları; 2022.

89. Centers for Disease Control and Prevention. *Vision Loss and Diabetes*. CDC Diabetes Complications (Erişim: Mayıs 2024).

90. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-986.

91. Lytvyn Y, Perkins BA, Cherney D. *Diabetic Nephropathy*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.

92. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136-154.

93. Willett D, et al. Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global epidemiological data. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(2_suppl):25-32.

94. Mosenzon O, Cheng AYY, Rabinstein AA, Sacco S. Diabetes and stroke: epidemiology, pathophysiology, outcomes and treatment. *J Stroke*. 2023;25(1):26-38.

95. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from 2007–2017. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):83.

96. American Heart Association News. *People with Type 2 diabetes are 2 to 4 times more likely to develop heart failure*. AHA News Release, June 23, 2020. (Tip 2 diyabetli bireylerde kalp yetersizliği riskinin 2-4 kat arttığına dair bilgi)

97. Koenig RJ, Peterson CM, Jones RL, et al. Correlation of glucose regulation and hemoglobin A1c in diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1976;295(8):417-420.

98. Boersma YL, Newman J, Adams TE, Sparrow LM, Cowieson NP, Jenkins CM, et al. *The structure of vanin 1: a key enzyme linking metabolic disease and inflammation*. Acta Crystallogr D Biol Crystallogr. 2014;70(Pt 12):3320–3329. doi:10.1107/S1399004714022767.

99. Chen S, Zhang W, Tang C, Tang X, Liu L, Liu C. *Vanin-1 Is a Key Activator for Hepatic Gluconeogenesis*. Diabetes. 2014;63(6):2073–2085. doi:10.2337/db13-0788.

100.Yu H, Cui Y, Guo F, Zhu Y, Zhang X, Shang D, et al. *Vanin1 (VNN1) in chronic diseases: Future directions for targeted therapy*. Eur J Pharmacol. 2024;962:176220. doi:10.1016/j.ejphar.2023.176220.

101. van Diepen JA, Jansen PA, Ballak DB, Hijmans A, Rutjes FPJT, Tack CJ, et al. *Genetic and pharmacological inhibition of vanin-1 activity in animal models of type 2 diabetes*. Sci Rep. 2016;6:21906. doi:10.1038/srep21906.

102. Wang G, Wang J, Du L, Li M. *Visualization-Based Discovery of Vanin-1 Inhibitors for Colitis*. Front Chem. 2021;9:809495. doi:10.3389/fchem.2021.809495.

103. Roisin-Bouffay C, Castellano R, Valéro R, Chasson L, Galland F, Borg JP, et al. Mouse vanin-1 is cytoprotective for islet β cells and regulates the development of type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2008;51(7):1192–1201.

104. Küçük ŞD, Gezer E, Çalan M, Çelebi İ, Erkuş M, Akman U, et al. Relationship between serum Vanin-1 level and metabolic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Diabetes Dev Ctries*. 2023;43(1):801–806.

105. Mosaad YO, Hussein MA, Mohamed AH, Ali AA, Youssuf AR, Wink M, et al. Vanin-1 gene role in modulation of iNOS/MCP-1/TGF-β1 signaling pathway in obese diabetic patients. *J Inflamm Res*. 2022;15:6745–6759.

106. Rommelaere S, Millet V, Gensollen T, Bourges C, Eeckhoute J, Hennuyer N, et al. PPAR-α dependent regulation of vanin-1 mediates hepatic lipid metabolism. *J Hepatol*. 2014;61(2):366–372.

107. Zierfuss B, Karlinger A, Bojic M, Koppensteiner R, Schernthaner GH. Urinary vanin-1 as a novel biomarker for survival in peripheral artery disease. *Vasc Med*. 2024;29(4):390–397.

108. Hu YW, Wu SG, Zhao JJ, Ma X, Lu JB, Xiu JC, et al. VNN1 promotes atherosclerosis progression in ApoE$^{-/-}$ mice fed a high-fat/high-cholesterol diet. *J Lipid Res*. 2016;57(8):1398–1411.

109. Kishimoto Y, Saita E, Ohmori R, Kondo K, Momiyama Y. High plasma concentrations of vanin-1 in patients with coronary artery disease. *Heart Vessels*. 2024;39(1):10–17.

110.Berruyer C, Martin FM, Castellano R, Macone A, Malergue F, Garrido-Urbani S, et al. Vanin-1-/- mice exhibit a glutathione-mediated tissue resistance to oxidative stress. Mol Cell Biology. 2004;24(16):7214-24

111.Chen Z, Zhu Y, Zhao J,Xu T, Wang Y, et al. Role of Vanin-1 and oxidative stress in high-fat diet-induced metabolic syndrome in mice. J Physiol Biochem. 2014;70(1):81-92

112.Küçük A, Gürel G, Koç M, Özelçi A, Bilgin M, Gülcan A, et al. Serum Vanin-1 levels in newly diagnosed type 2 diabetic patients and their relationship with insulin resistance and subclinical atherosclerosis. Arch Endocrinol Metab. 2023;67(1):34-41

113.Mossad YM, Ali HN, Hassan AM, El Sadik AO, Elkashef WF. Vanin-1 gene expression and its correlation with proinflammatory cytokines and insulin resistance in obese diabetic patients. Immunobiology. 2022;227(1):152173.

114.Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. Diabetes Res Clin Pract. 2019;157:107843.

115.Mosaad YM, Farag RE, Salem AM, et al. Expression of Vanin-1 gene in obese and type 2 diabetic patients. J Egypt Soc Parasitol. 2015;45(1):129–134.

116.Keenan CM, Turgeon J, Tibbles LA, et al. Vanin-1: a novel potential biomarker for alcoholic and nonalcoholic liver disease. Can J Gastroenterol Hepatol. 2016;2016:4097402.

117.English E, Idris I, Smith G, Dhatariya K, Kilpatrick ES, John WG. The effect of anaemia and abnormalities of erythrocyte indices on HbA1c analysis: a systematic review. Diabetologia. 2015 Jul;58(7):1409–21. doi:10.1007/s00125-015-3595-3